

CONTRIBUTION

A

L'Etude des Accidents Oculaires

attribués aux solutions arsénicales

PAR

Le Docteur Emile LEFORT

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

MONITEUR A LA CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE DE L'HÔTEL-DIEU



PARIS

Librairie Henri DIDIER

4 & 6, Rue de la Sorbonne, 4 & 6

—
1912

17

CONTRIBUTION

A

74

L'Etude des Accidents Oculaires

attribués aux solutions arsénicales

PAR

Le Docteur Emile LEFORT

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

MONITEUR A LA CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE DE L'HÔTEL-DIEU



PARIS

Librairie Henri DIDIER

4 & 6, Rue de la Sorbonne, 4 & 6

—
1912

PROFESSEURS : MM.

Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHEL.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL.
Pathologie chirurgicale	TESSIER.
Anatomie pathologique	LEJARS.
Histologie	P. MARIE.
Opérations et appareils	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	HARTMANN.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	MARFAN.
Médecine légale	CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	THOINOT.
Pathologie expérimentale et comparée	LETULLE.
	ROGER.
	DEBOVE.
Clinique médicale	LANDOUZY.
	GILBERT.
	CHAUFFARD.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	G. BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	QUENU.
	RECLUS.
	X...
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEN.
	BAR.
Clinique d'accouchements	PINARD.
	RIBEMONT-DESSAIGNE.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.	MM.	MM.
BALTHAZARD	DUVAL (Pierre)	LEQUEUX	RATHERY
BERNARD	GOUGEROT	LÉRI	RETTERER
BRANCA	GRÉGOIRE	LOEPER	RICHAUD
BRINDEAU	GUENIOT	MACAIGNE	ROUSSY
BROCA (André)	GUILLAIN	MAILLARD	ROUVIÈRE
BRUMPT	JEANNIN	MORESTIN	SCHWARTZ
CAMUS	JOUSSET (André)	MULON	SICARD
CARNOT	LABBÉ (Marcel)	NICLOUX	TERRIEN
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TIFFENEAU
CHEVASSU	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	ZIMMERN
CLAUDE	LECÈNE	OMBREDANNE	
COUVELAIRE	LENORMANT	PROUST	

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Faible témoignage de ma profonde affection
et de ma très vive reconnaissance.

A MON FRÈRE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur DE LAPERSONNE

Professeur de Clinique ophtalmologique à la Faculté de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui fit toujours preuve envers moi d'une indulgente bonté et à qui
je suis heureux de témoigner ici mon profond attachement et ma
grande reconnaissance.*

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE TOURS

Externat

M. LE DOCTEUR MEUNIER

Professeur de Clinique médicale.

M. LE DOCTEUR LAPEYRE

Chirurgien en chef de l'Hospice Général

Professeur de Patologie externe.

M. LE DOCTEUR BOSC

Médecin de l'Hospice Général.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Externat.

M. LE DOCTEUR PIERRE DUVAL Hôpital Cochin, 1909.

M. LE PROFESSEUR DE LAPERSONNE.. Hôtel-Dieu, 1910-1912.

A MES AUTRES MAITRES EN OPHTALMOLOGIE

M. LE DOCTEUR CANTONNET

Ophtalmologiste de l'Hôpital Cochin.

MM. LES DOCTEURS CERISE, COUTELA, PLEY, CHENET
et GELLÉ.

INTRODUCTION

La médication arsenicale a, de tout temps, occupé une place prépondérante en thérapeutique, mais c'est surtout depuis que les travaux du professeur Gautier ont montré le rôle physiologique de l'arsenic et sa présence constante dans l'organisme, que l'attention des médecins a été de nouveau attirée sur les avantages de cette médication.

La toxicité des composés minéraux et organiques employés n'avait permis, pendant longtemps, d'utiliser cet élément qu'à très faibles doses. Et, cependant, nombreux sont les cas d'accidents aigus ou suraigus, particulièrement graves, qui ont été signalés sur les divers appareils et en particulier sur le système nerveux et les organes des sens.

Nous nous attacherons, au cours de ce travail, à étudier les différents accidents oculaires que l'on a pu constater après l'emploi de la médication arsenicale.

Après avoir passé en revue les lésions dues à l'arsenicisme proprement dit, nous examinerons les diverses manifestations oculaires attribuées à l'action de chaque composé. Suivant la classification donnée dernièrement par M. Sulzer, nous diviserons les différents sels arsenicaux d'après leur « électivité sur le nerf optique ».

Dans un premier groupe, nous rangerons :

a) Les Cacodylates ;

b) L'Arséniate de soude et de potasse,

qui exercent une action relativement bénigne sur le nerf optique.

Dans un second groupe, nous rangerons les autres composés tous organiques, en faisant surtout porter notre étude sur les accidents oculaires attribués à :

L'Atoxyl et l'Arsacétine ;

L'Hectine et l'Hectargyre ;

Le Salvarsan. Ce dernier a donné lieu à de vives discussions relatives à la constatation d'accidents oculaires dont, à tort ou à raison, on a cru devoir le rendre responsable, et à ce sujet nous insisterons sur les lésions localisées :

au tractus uvéal ;

au nerf optique ;

aux nerfs moteurs du globe et des paupières.

Avant de commencer ce travail, qu'il nous soit permis d'adresser un témoignage de notre profonde gratitude aux Maîtres qui ont bien voulu nous guider dans le cours de nos études médicales et nous faire profiter de leur précieux enseignement.

L'Arsenic et les Solutions arsénicales.

I. — HISTORIQUE DE LA MÉDICATION ARSENICALE.

Dès la plus haute antiquité, l'arsenic a été employé en thérapeutique. Seuls, le réalgar et l'orpiment étaient alors connus.

Dioscoride, Celse, Galien avaient découvert à ces substances des propriétés efficaces dans les affections broncho-pulmonaires.

Pline ordonnait des fumigations d'acide arsénieux et d'acide sulfureux.

Au moyen-âge, l'arsenic tombe en discrédit au point de vue de ses applications thérapeutiques, car, si ce n'est son emploi dans la fabrication de certaines pâtes épilatoires, l'arsenic est surtout réservé à la fabrication de l'aqua toffana et autres breuvages suspects fort employés à cette époque.

Ce n'est qu'au ^{xvii}^e siècle que l'on revient de nouveau à l'arsenic, et nous voyons Gmelin, Fowler, Pearson, et, quelques années plus tard, Boudin lutter avec énergie pour les préparations arsénicales et leur assurer une place prépondérante en thérapeutique.

Dès lors, la liqueur de Fowler devient un médicament de choix, tantôt utilisée comme stimulant gastrique, tantôt

dans l'anémie pernicieuse progressive ; elle est utilisée aussi avec succès dans la tuberculose et la cachexie palustre.

Jusqu'en 1760, les combinaisons minérales sont les seules connues, quand Cadet, en distillant un mélange d'acide arsénieux et d'acétate de potasse, obtient un liquide d'odeur fétide, alliacée, fumant à l'air, qu'il désigne sous le nom de liqueur fumante, puis sous celui de cacodyle.

En 1842, Bunsen, étudiant la liqueur découverte par Cadet, prépare l'acide cacodylique. Cet acide cacodylique répondant à la formule : $C^2H^7SO^2$ contenait 54,2 o/o d'arsenic et était dénué de toute propriété vénéneuse.

Cinquante ans passèrent, durant lesquels l'acide cacodylique ne fut pas employé, car, prétendait-on, dénué de toute propriété toxique, cet acide ne pouvait agir sur l'organisme, et ce ne fut qu'en 1895 que les cacodylates furent employés dans le traitement des maladies de la peau. Les faits prouvèrent le bien fondé de l'emploi des cacodylates, et ceux-ci firent merveille dans le traitement des maladies de la peau et du psoriasis en particulier.

Encouragé par cette découverte, le professeur A. Gauthier étudia, en détail, les composés arsenicaux de cette classe, et l'on sait la merveilleuse série de travaux qui aboutirent à la découverte des cacodylates, des méthylarsinates, benzilarsinates, allylarsinates et d'autres encore.

De toute cette série, les cacodylates et le méthylarsinate de soude ou arrhéнал donnèrent les résultats les plus frappants. Puis, petit à petit, on substitua les solutions organiques aux arsenicaux anciens, toutes les fois que la chose était possible et l'on a pu ainsi, dans les nombreux cas où l'arsenic est indiqué, forcer les doses du corps actif tout en

restant dans les limites où la toxicité n'entre pas en ligne de compte.

En même temps, le champ de ces applications devenait plus vaste du fait de la conception plus générale du parasitisme. En dehors des travaux de M. Gauthier, il importe de citer, comme dates marquantes de cet historique, les études de Lavenan et Mesnil en 1902, et celles de Thomas, introduisant l'atoxyl dans le traitement de la maladie du sommeil.

Les recherches d'Erlich devaient être le couronnement de cette remarquable série de travaux. Déjà, M. Gauthier et, à sa suite, de nombreux syphiligraphes, avaient appliqué l'arsenic au traitement de la vérole. Mais il n'est pas douteux que de toute la longue série des arsenicaux organiques, le Salvarsan d'Erlich doit nous intéresser à l'heure actuelle, tant à cause des cures vraiment merveilleuses que d'aucuns lui ont attribuées dans le traitement de la syphilis, que des accidents dont on a voulu le rendre responsable.

II. — DES COMPOSÉS ARSENICAUX EMPLOYÉS EN THÉRAPEUTIQUE.

A. — *Composés minéraux.*

1° Acide arsénieux : AsO^2 .

Modes d'administration :

- a) Granules de Dioscoride ;
- b) Pilules asiatiques ;
- c) Liqueur de Boudin ;

2° Arséniate de potasse : $\text{K}^2 \text{H AsO}^2$, employé en solution sous le nom de liqueur de Fowler ;

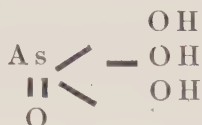
3° Arséniate de soude : $\text{AsO}^4 \text{Na}^2 \text{H}^7 (\text{H}^2 \text{O})$.

B. — *Composés organiques.*

Les composés organiques et, en particulier, à l'heure actuelle, certains d'entre eux, comme le Salvarsan, ont pris une place tellement importante dans la thérapeutique, que nous croyons devoir nous étendre davantage sur leur étude et montrer par quel processus on est arrivé à leurs découvertes successives.

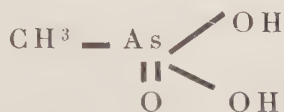
Au point de vue purement chimique, l'arsenic est trivalent ou pentavalent suivant les composés qu'il forme avec les corps avec lesquels il est susceptible d'entrer en combinaison. Nous commencerons par les combinaisons

de l'arsenic pentavalent ; toutes dérivent de l'acide arsénique :



formule dans laquelle, les 5 valences de l'arsenic sont satisfaites.

Remplaçons un des oxhydriles par un radical méthyl et nous aurons :



ou acide méthylarsénique dont le sel de soude est l'Arrhénal.

Introduisons dans la formule de l'acide précédent un deuxième radical méthyl et nous avons :



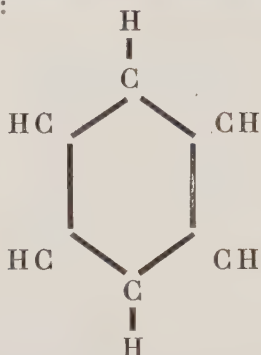
ou acide cacodylique donnant les cacodylates.

Enfin, si 3 radicaux méthyl sont substitués aux 3 oxhydriles, nous avons l'oxyde de triméthylamine inutilisé en thérapeutique.

Tous les corps dont nous venons de parler font partie de la série grasse comme contenant les acides des graisses. Cette série peut se concevoir comme formée par un certain nombre de groupe méthyl dans lesquels on peut remplacer chaque atome d'hydrogène par un groupe monovalent ou 2 atomes par un groupe bivalent.

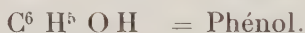
La série aromatique est constituée, au contraire, par un

noyau renfermant 6 atomes de C réunis en hexagone ou noyau benzénique :

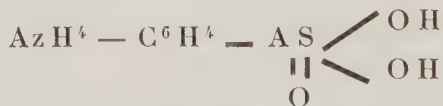


mais dans ce groupe, chaque atome de carbone ne renferme qu'un H remplaçable, les 3 autres valences de C se saturant réciproquement.

En enlevant un atome d'H au noyau benzénique, on crée une molécule incomplète qui n'existe pas à l'état de liberté mais qui joue le rôle de groupe monovalent : C'est le phényl. Grâce à ce radical, on peut, à la place de l'hydrogène manquant, substituer 1 méthyl, 1 oxhydrile ou 1 amidogène et avoir :



Mais chacun de ces corps entrant en combinaison avec d'autres molécules non saturées, donnera un corps nouveau : c'est ainsi que le radical : $C^6 H^4 - Az H^3$ privé d'un H peut remplacer dans l'arrhénal, le groupe méthyl et donner naissance à une combinaison nouvelle :



ou amylo-phényl arsénique dont le sel est l'atoxyl.

Si, à la place de l'amidogène de l'atoxyl, on met un oxhydrile, on obtient l'acide oxyphénylarsinique qui sert à la préparation du Salvarsan.

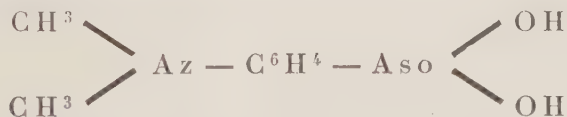
Dans la formule du benzène, la substitution d'un radical AzH^2 par exemple, à l'H d'un groupe carboné, change l'identité des autres groupes carbonés par rapport à celui qui vient d'être substitué et l'élément substituant, exerce une action plus ou moins puissante sur les carbones qui l'entourent.

De la formule de l'aniline dériveront trois acides amy-nophénylarsiniques (ortho, para, méta) suivant que le groupe arsénique sera placé en 2-3-4.

L'atoxyl est le sel de l'acide para.

Les deux autres sont connus mais sont sans emploi en thérapeutique ; cependant, le Salvarsan peut être considéré comme un dérivé de l'un et de l'autre.

A son tour, l'atoxyl peut subir des substitutions et dans le groupe AzH^2 , l'un des deux H sont remplaçables par des groupes monovalents et l'acide diméthylaminophénylarsinique :



a été préparé par Michaëlis.

L'acétylatoxyl est le premier dérivé de l'atoxyl.

L'hectine ($C^6H^5So^2NH C^6H^4Aso^3NaH$) est le phénylsulfone atoxyl.

Mais ce n'est pas dans ce groupe des dérivés de l'arsenic pentavalent que se trouve le Salvarsan : ce corps est un dérivé de l'arsenic trivalent.

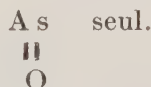
Le premier stade de la réduction du groupe arsinique conduit à Aso ou oxyde d'arsine.

Le deuxième conduit aux arséniques renfermant la chaîne : As — As.

Au reste, le mécanisme de ces réductions est facile ; l'action de l'H sur le radical



qui, avec le deuxième oxhydrile forme une molécule d'eau, et il ne nous reste plus que le seul radical



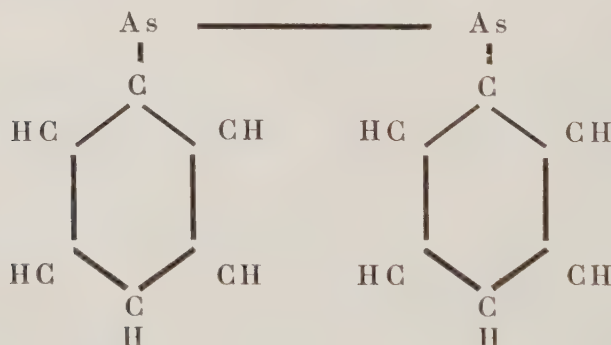
Si nous poursuivons, nous fixons sur Aso, 2 atomes d'H :



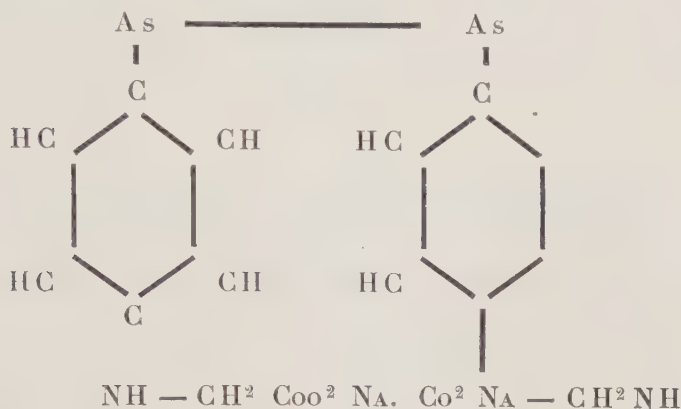
mais ces hydrates sont très instables, et si l'on met en présence deux hydrates d'arsenic, une, puis deux molécules d'H²O s'éliminent et les deux atomes d'arsenic s'unissent pour former :



ou chaîne arséno. Le corps :

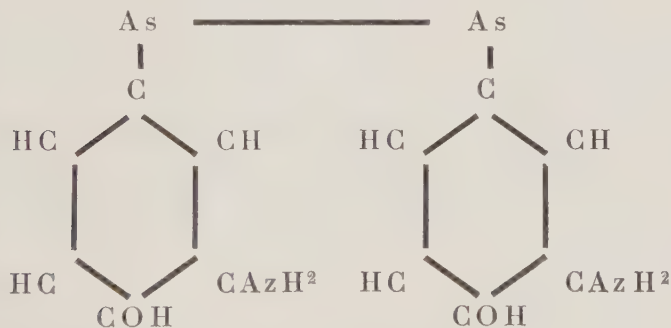


est l'arsénoaniline qui est peu employé, mais en fixant sur chaque fonction aminée un reste d'acétate de soude à la place d'un H, l'on obtient :



ou arsénophénylglycine.

Enfin, l'action réductrice faite à l'atoxyl opérée sur l'acide oxyaminophénylarsinique donne pour résultat le dioxydiamidoarsénobenzol ou Salvarsan de formule :



soluble dans les alcalis et les acides.

Les Accidents oculaires observés dans l'Intoxication arsenicale.

Nous décrirons, dans ce chapitre, les différents accidents observés du côté de l'œil dans l'intoxication arsenicale. Ces accidents peuvent se manifester :

- a) soit sur la conjonctive ;
- b) soit sur le nerf optique.

a) CONJONCTIVITE ARSENICALE.

Symptôme des plus connus de l'intolérance arsenicale, la conjonctivite est le signe le plus précoce, parfois le seul, que l'on observe. Hunt, croyons-nous, est le premier à avoir signalé cette conjonctivite ; elle se manifeste par une sensation de brûlure, de larmolement, et ce symptôme est si fréquent qu'il ne manque pour ainsi dire jamais : il est pour l'arsenic ce qu'est la salivation pour le mercure. Romberg l'a observé souvent, mais avoue qu'une observation attentive n'a pu la lui faire découvrir chez tous ses malades.

Hardy considère la conjonctivite avec larmolement comme habituelle.

Imbert Gourbeyre l'a souvent observée et nous apprend que, d'après Bertrand, il n'est pas rare de la voir survenir chez les habitués du Mont-Dore.

L'inflammation de la conjonctive est, nous dit Lolliot, l'un des premiers symptômes produits par l'élimination de l'arsenic.

Dupoux, dans sa thèse, dit l'avoir vu survenir, dès les premiers jours, chez un malade qu'il a observé.

Lereboullet l'a vu également se manifester tout à fait au début du traitement.

Suivant Begbie, la conjonctivite se traduit par un sentiment d'ardeur et de prurit des paupières, la conjonctive s'enflamme et il y a de la photophobie.

D'après Hannemann, il y a d'abord de la démangeaison, du tiraillement et de la pression sur les yeux ; les paupières sont collées le matin et la muqueuse est très injectée.

Nous-même avons pu l'observer et c'est en effet le prurit qui, généralement, ouvre la scène : le patient se frotte les yeux avec énergie, mais plus il essaie de mettre ainsi un terme à la démangeaison qui le tourmente, plus elle devient insupportable. Bientôt, des graviers semblent avoir pénétré sous les paupières et semblent se déplacer par les mouvements. Enfin, les larmes coulent le long des joues et bientôt, si le malade cesse de toucher ses yeux, tout rentre dans l'ordre : seule une gêne insignifiante persiste.

Cependant le malade a une véritable photophobie ; au réveil, les yeux sont collés et le larmolement est plus accentué le matin que dans le reste du jour.

Quoi qu'il en soit, cette conjonctivite est passagère et dure peu de jours.

D'après Brouardel, il n'y aurait jamais eu de suppuration.

Dubrandy et Vidal sont également de cet avis.

b) NÉVRITE ARSENICALE.

Beaucoup plus intéressante, bien que beaucoup plus rare, puisque sur « 100,000 malades, dont 65,000 soigneusement vus par lui ou par ses élèves », Uthoff, étudiant la névrite toxique, dit ne l'avoir rencontrée qu'une seule fois, est la névrite arsenicale. Et c'est sur cette névrite que nous insisterons surtout au cours de ce travail.

Au reste, nous ne saurions mieux faire que de rapporter ici les paroles de cet auteur au XII^e Congrès International de Médecine.

« L'empoisonnement par l'arsenic avec amblyopie consécutive se trouve une seule fois dans toutes mes observations, c'est le cas de Liebrecht » (voir plus loin)¹ et il concluait en ces termes :

« Quoique, en somme, les troubles visuels par intoxication arsenicale soient jusqu'à présent peu connus, je considère cependant le fait comme établi et je pense que cet agent doit figurer parmi les corps pouvant causer une névrite toxique. »

Avant Uthoff, Dubrandy avait observé, dans l'empoisonnement des vins d'Hyères, trois cas où il y aurait eu un affaiblissement de la vision.

Un autre malade aurait eu une cataracte double (?) avec, à l'examen ophtalmoscopique :

Dilatation des veines et état voilé et nébuleux des contours de la papille.

1. Ce cas ressemblait cliniquement à une amblyopie alcoolotabagique scotome central et décoloration de la partie temporale de la papille et se présentait, par conséquent, sous l'aspect d'une névrite rétro-bulbaire partielle.

Marquez, pendant les mêmes intoxications, aurait observé un cas d'amaurose progressive trois mois après le début de l'empoisonnement.

OBSERVATION I. — Homme de 44 ans, ayant présenté après ingestion des vins arsénieux, de la parésie des membres inférieurs, de l'anesthésie et des troubles digestifs avec éruption miliaire : Amaurose.

Un autre malade eut de l'amaurose par œdème de la rétine.

Marik cite un cas de dilatation pupillaire au maximum avec perte des réactions.

Enfin, dans sa thèse sur « L'Arsenicisme », Brouardel rapporte deux cas de troubles de la vue causés par l'arsenic.

OBSERVATION II. — Femme ayant absorbé deux cuillerées à soupe de mort aux rats. Le lendemain, troubles de la vue et mauvaise vision des couleurs.

OBSERVATION III. — Femme de 15 ans, ayant absorbé de la mort aux rats.

Examen ophtalmoscopique fait par Parinaud :

Rétrécissement concentrique du champ visuel.

Pas de dyschromatopsie.

Pas de lésions du fond d'œil.

Réactions pupillaires faibles.

Des Accidents oculaires attribués aux composés minéraux de l'arsenic.

Ce n'est que fort exceptionnellement que les composés minéraux de l'arsenic sont toxiques pour le nerf optique. Parmi les mille malades victimes de l'empoisonnement causé en 1900, en Angleterre, par l'absorption prolongée de bière arsenicale, aucune altération du nerf optique ne fut constatée. Les cas que nous avons cru devoir rapporter précédemment ne contenaient que peu ou point de lésions du nerf optique visibles à l'ophtalmoscope.

Nous croyons devoir rappeler ici, *in extenso*, le seul cas de Liebrecht signalé par Uthoff; encore verrons-nous qu'il peut donner matière à discussion.

OBSERVATION IV. — B..., 30 ans, vient consulter pour baisse de la vision dont il s'est aperçu depuis 4 semaines environ.

VOG = 15 pieds Sn VII $\frac{1}{41}$ à peine;

VOD = 8 pieds Sn XVI à peine également.

A l'ophtalmoscope, on constate : une discontinuité en forme de secteur dans la moitié temporale de la papille. Les limites du champ visuel sont nettes à la périphérie; par contre, des deux côtés, scotome paracentral pour le rouge et le vert.

A droite, on peut mettre en évidence au voisinage du point de fixation un petit scotome absolu. Le malade déclare qu'il n'a jamais bu ni bière ni alcool. Il a fumé autrefois 4 ou 5 cigares par jour, mais il a cessé depuis 4 semaines.

Par contre, le malade a depuis 3 ans 1/2 et ce, régulièrement tous les jours, absorbé des pilules d'arsenic qui lui furent prescrites pour du psoriasis. Les pilules furent augmentées par le médecin, il y a environ 6 semaines. La quantité d'arsenic qu'elles contenaient n'a pu être évaluée.

Il y a 4 semaines que les troubles de la vision sont apparus. Le malade n'en a pas moins continué tranquillement l'emploi jusqu'à il a 8 jours, époque à laquelle il ressentit, pendant la nuit, de fortes douleurs de tête et de l'abdomen, douleurs auxquelles succédèrent de nombreux vomissements.

Rien à noter au point de vue héréditaire.

Il y a par conséquent, une névrite rétro-bulbaire pour laquelle on n'a trouvé dans la constitution et le genre de vie du malade, aucune explication et même cette névrite rétro-bulbaire se manifeste cliniquement par une amblyopie toxique. Il reste donc comme seule cause : l'emploi de longue durée et l'emploi ininterrompu d'arsenic, et je crois que, dans ces circonstances, on a raison de considérer l'arsenic comme la seule cause de cette névrite rétro-bulbaire.

Telle est la seule observation rapportée après l'ingestion de pilules arsenicales et encore, ainsi que le dit Dufour, ce cas est-il contestable au point de vue de l'attribution des lésions à l'arsenic.

Liebrecht nous dit bien, en effet, que l'amblyopie est apparue après l'emploi prolongé des pilules arsenicales, mais « ce rôle déterminant de l'arsenic paraîtrait admissible si, après cessation du médicament, l'amblyopie s'était dissipée ; or, cette preuve fait défaut » dans l'observation.

Des Accidents attribués aux Cacodylates.

Depuis l'introduction des cacodylates en thérapeutique, et malgré le si large emploi qu'en font journellement malades et médecins, aucune altération du nerf optique, dit Sulzer, n'a pu être constatée.

Et, dans une statistique récemment dressée et portant sur 1,000 cas suivis par lui, Solares n'a jamais « observé le moindre trouble de la vision. »

Arséniate de Soude et de Potasse.

Les 6 observations signalées par Sulzer à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie sont identiques entre elles.

Dans toutes, il s'agit d'une névrite optique analogue aux névrites optiques périphériques toxiques ou infectieuses, se manifestant par un scotome central sans altération des limites extérieures du champ visuel, et caractérisée à l'ophthalmoscope tout au plus par un léger flou des contours de la papille sans décoloration.

Leur pronostic est toujours favorable.

Des Accidents oculaires attribués à l'Atoxyl et à l'Arsacétine.

La découverte de l'Atoxyl par Béchamp donna, au début de son emploi, de grandes espérances. Malheureusement, ce médicament produit des lésions du nerf optique, lésions se manifestant par l'atrophie papillaire et la perte complète de la vision.

Nous ne saurions mieux faire que de rapporter ici le jugement de notre maître M. le Professeur De Lapersonne :

« Il se produit, à la suite du traitement par l'atoxyl, une véritable névrite rétro-bulbaire subaiguë se manifestant par des troubles fonctionnels, rétrécissement du champ visuel et scotome central, diminution rapide de l'acuité visuelle et plus tard seulement, atrophie optique partielle ou totale. Cette névrite est absolument comparable à la névrite toxique expérimentale ou pathologique, décrite à la suite de l'action de la quinine, du sulfure de carbone et de l'alcool ».

Erlich, parlant de l'atoxyl, dit que ce médicament produit de l'amaurose.

Sulzer, parlant de l'action de ce même médicament et de l'arsacétine qui, nous l'avons dit précédemment, en est le dérivé direct, porte l'assertion suivante :

« L'atoxyl produit avec une fréquence relativement grande, une cécité complète et incurable par atrophie du nerf optique.

On connaît, aujourd'hui, 50 observations complètes et bien prises de cécité consécutive à son emploi. Elles sont toutes identiques. Les troubles fonctionnels débutent par un rétrécissement du champ visuel ; l'acuité centrale étant d'abord normale ou peu abaissée. Le rétrécissement est marqué surtout du côté nasal, et les pupilles dilatées réagissent paresseusement à la lumière. L'affection est toujours double ; elle constitue souvent le seul symptôme de l'intoxication arsenicale. La cécité complète s'établit par rétrécissement progressif des champs visuels, tandis que les papilles deviennent blanches en même temps que les vaisseaux centraux de la rétine se rétrécissent ».

Bien qu'avec une intensité moindre, l'arsacétine aurait, dit-il, la même action sur le nerf optique.

Enfin, Léri s'exprime dans des termes analogues quand il dit que « l'on s'aperçut vite que ce médicament déterminait la production d'amaurose. Dans un travail récent, Thomas Constantino, de Palerme, a réuni cinquante cas de ces lésions, et nous avons cru rapporter ici quelques observations publiées par les divers auteurs. C'est d'abord le cas de M. Terrien.

OBSERVATION V. — Sujet de 31 ans qui, à la suite d'un chancre induré apparu sur la verge 8 ans auparavant, fit une paralysie de l'accommodation légère des deux côtés avec paresse des pupilles à la lumière. Traitement par les instillations de collyre à la pilocarpine et par des injections intra-musculaires d'huile grise. Acuité et champ visuel normaux.

Le malade revu 18 mois plus tard présente des papilles immobiles à la lumière et inégales, la droite un peu dilatée. Réflexe conservé à la convergence.

Deux mois après, il se représente avec une baisse considérable de la vision de l'œil droit apparue depuis 3 semaines : $V = 1/6$ à peine. Champ visuel rétréci : pour le blanc, il atteint à peine 70° du côté temporal, 25° du côté nasal, 30° en haut et 35° en bas. Le vert n'est pas reconnu et le rouge est très rétréci : 30° du côté temporal, 10° du côté nasal, 15° en haut et 20° en bas.

Ces troubles visuels ont eu un développement très rapide et la papille droite est décolorée.

Il s'agit en somme d'une atrophie optique en voie d'évolution de l'O D. Et, fait intéressant, ces troubles visuels sont apparus à la suite d'une série d'injections d'atoxyl.

Tels sont les deux cas de Coppez, de Bruxelles, que M. Terrien a également rapportés :

OBSERVATION VI. — Il s'agit d'un sujet artério-scléreux atteint de néphrite chez lequel l'amblyopie apparut après une injection de $0,05$ cgr. d'atoxyl et la cécité après 5 de ces injections.

OBSERVATION VII. — Homme de 54 ans présentant une choroïdite disséminée et ayant perdu l'œil droit à la suite d'une embolie de l'artère centrale de la rétine avec néphrite et lésions cardiaques. Après 10 injections de $0,05$ cgr. d'atoxyl : amaurose et atrophie optique, 5 semaines après l'amaurose.

Nous terminerons en rapportant deux observations : l'une de Constantino, de Palerme, et l'autre de Maucione, de Naples.

OBSERVATION VIII. — Malade de 23 ans, syphilitique, avait reçu 8 injections d'atoxyl en 8 jours, en tout 2 gr. 25 . A ce moment, il s'aperçut que sa vue avait baissé surtout à droite et que la perception des couleurs avait disparu. L'examen fait le lendemain, à la clinique du professeur Lodato, donna :

$VOD = 0,5$ avec $+$ 1.

$VOG =$ compte les doigts à $0,15$.

A l'ophtalmoscope : Papilles blanches et floues, surtout à droite. Artères amincies. Veines normales. Champ visuel rétréci pour les deux yeux en haut, en bas et en dedans. Pas de perception des couleurs. Scotome central absolu.

La maladie évolue rapidement. Sept jours après, vue à gauche complètement abolie. A droite, rétrécissement concentrique et énorme du champ visuel. Scotome central à droite occupant tout le champ visuel.

OBSERVATION IX. — Sujet de 40 ans, syphilitique tertiaire. Après 5 injections, affaiblissement de la vue, néanmoins le malade en fait 10 autres et devient aveugle. Angelucci constate alors :

Pupilles dilatées sans réaction à la lumière et à l'accommodation.

Milieux transparents.

Papilles uniformément pâles.

Artères amincies.

V = O.

S'agit-il dans tous les cas signalés d'une action purement due à l'intoxication arsenicale ou à une intoxication causée par l'aniline contenue dans l'atoxyl ? Certains auteurs penchent plutôt pour cette seconde opinion. Quoiqu'il en soit, l'atoxyl n'est plus employé à l'heure actuelle que dans le traitement de la maladie du sommeil.

Des Accidents oculaires attribués à l'Hectine et à l'Hectargyre.

Peu de temps après les graves accidents oculaires constatés au cours du traitement par l'atoxyl, MM. Balzer et Mouneyrat introduisirent dans le traitement de la syphilis un nouveau composé arsenical : l'hectine ou phényl, sulfone para, amino, phényl arsinate de soude.

Sans vouloir parler de la valeur de ce médicament au point de vue curatif ou même abortif, que l'on a voulu lui donner, nous rappellerons que l'hectine a malheureusement donné des mécomptes et causé des accidents oculaires qui, pour ne pas être d'un pronostic aussi grave que ceux produits par l'atoxyl, n'en commandent pas moins une grande sagesse. Son emploi semble, d'ailleurs à l'heure actuelle, complètement remplacé par celui du Salvarsan.

Nous rapporterons quelques observations qui ont fait, à cet égard, l'objet de discussions à l'Académie de Médecine.

Voici d'abord l'observation d'un cas de troubles visuels produits par l'hectine et recueillie dans le service de M. Brocq par M. Toffin.

OBSERVATION X. — M^{me} M..., âgée de 39 ans, ulcération syphilitique de la jambe droite ayant débuté il y a 3 ans. D'abord traitée par des injections de biiodure, environ 200, en l'espace de 2 ans et dans l'intervalle desquelles on fait des frictions mercurielles et des injections d'huile et du calomel. Au cours de ce traitement, la malade ne se plaint d'aucun trouble du côté des yeux. Les derniers mois de l'année dernière, pen-

dant un séjour de la malade dans le service, on lui fit 2 ou 3 injections d'hectargyre, chaque série d'une quinzaine d'injections environ. Dès ce moment, la malade commence à ressentir les premiers troubles oculaires et remarque de la fatigue à la lecture. Cette fatigue cesse avec le traitement.

En juin 1910, la malade entre de nouveau dans le service pour ressortir en octobre. Pendant ce dernier séjour, on fait tout d'abord de l'hectargyre, 3 ou 4 séries de 20 injections intra-musculaires. Au cours de la troisième série, la malade s'aperçoit qu'elle lit avec difficulté, se fatigue et voit les lettres se troubler. Au repos, elle voit souvent passer devant ses yeux un brouillard. La malade ne se plaignant de quoi que ce soit, on continue les piqûres. Pendant le repos espaçant les séries, elle constate très nettement une amélioration de ses troubles oculaires. Les injections d'hectargyre devenant douloureuses, on fait de l'hectine, une quinzaine d'injections environ pendant lesquelles persistent les troubles de la vue tendant à s'aggraver.

C'est le cas de l'observation publiée par MM. Balzer et Morax démontrant que si des « troubles visuels ont pu être observés, ils se sont présentés dans ce cas avec une certaine bénignité et même que leur évolution a été telle que leur interprétation a paru quelque peu obscure ».

OBSERVATION XI. — M^{lle} M..., 18 ans, femme de chambre, entre le 13 mars 1910 dans la salle Lugol, lit n° 14. Pas d'accidents héréditaires ni collatéraux. Pas de grossesse ; régulièrement réglée. Aucun signe de bacilliose.

Syphilis remontant en décembre 1909. L'accident primitif a passé inaperçu et la malade a été visitée à Broca pour des plaques muqueuses siégeant sur les grandes lèvres. On lui fait huit piqûres d'huile grise. Deux mois après, les plaques ayant disparu, la malade suspend tout traitement. Mais atteinte depuis quelques semaines d'une céphalée rebelle, avec paroxysmes vespéraux et insomnie, elle vient de nouveau consulter dans le service.

On note de plus, à ce moment; un début d'alopécie légère; une adénopathie inguinale et épitrochléenne. Mais aucune manifestation secondaire du côté des muqueuses et aucune éruption cutanée. La malade présente de plus une certaine inflammation de son cul-de-sac conjonctival droit avec douleur spontanée oculaire et sus-orbitaire mais sans troubles de la vision: cet accident ne semble avoir aucun rapport avec la syphilis.

L'état général est assez satisfaisant, les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

On fait le traitement à l'hectargyre à raison de 0,40 cgr. tous les deux jours.

On commence le 16 mars 1910. La piqûre est bien supportée: pas de réaction inflammatoire et douleur presque nulle. Le 21 mars, 6^e injection, la céphalée commence à faire des apparitions un peu moins longues. L'insomnie persiste toujours.

Le 23 mars, dixième injection; en tout un gramme d'hectargyre. Quelques maux de tête le soir, mais la malade peut prendre quelques heures de repos. L'état général s'améliore considérablement, par contre, à l'œil droit l'inflammation fait place à une dacryocystite assez intense.

Le 31 mars, 16^e injection. La céphalée ne fait plus que de courtes apparitions. Mais on observe sur le tronc, le front et les membres supérieurs quelques éléments de syphilide papuleuse. La dacryocystite reste stationnaire.

Le 4 avril, suspension de traitement; les papules persistent, la céphalée a disparu; alopécie stationnaire. Etat général excellent. On a injecté exactement 2 gr. d'hectargyre, sans noter à aucun moment d'accidents douloureux ou inflammatoires dus aux injections ni aucun symptôme d'intolérance.

Le 14 avril, la malade part pour le Vésinet.

Le 23, la malade revient dans le service. Elle raconte que le 23, elle fut prise brusquement de troubles de la vision, brouillard intense devant les yeux, impossibilité de lire et même, dit-elle, difficulté pour se diriger. Quoique la dacryocystite tende vers la suppuration, la sécrétion lacrymale complètement tarie et la douleur intense, on ne saurait lui rapporter ces troubles

visuels pas plus qu'à une iritis spécifique ; on envisage alors la possibilité d'une intoxication locale du nerf optique due au traitement par le dérivé arsenical. L'état général reste bon ; pas de nouvelles manifestations secondaires. L'éruption papuleuse apparue le 31 mars a avorté. Les urines ne contiennent aucune trace d'albumine. Le 30 avril, elle est reçue dans le service du Docteur Morax.

En mai, elle quitte le service ; son état s'est sensiblement amélioré et son acuité visuelle est revenue à la normale.

Examen ophtalmoscopique.

Vers le 23 avril 1910, M^{lle} M..., traitée par les injections d'hectine, et alors que depuis 10 jours les injections avaient été suspendues, éprouve un trouble visuel très accusé et dont l'apparition aurait été assez rapide. Cet état de trouble visuel persiste encore lorsque la malade est soumise à notre examen. Ajoutons que depuis 4 mois la malade présentait une dacryocystite lacrymale par obstruction du canal nasal.

Le 28 avril, nous constatons l'intégrité parfaite de l'appareil visuel périphérique. Pupilles égales, réactions normales à la lumière et à la convergence. Pas de troubles des milieux ni de lésions des membranes profondes ou des nerfs optiques. L'examen montre une altération marquée de la vision :

$$VOD = 5/50$$

$$VOG = 5/25$$

L'exploration du champ visuel montre l'existence de scotomes centraux et périphériques. Ce qui frappe surtout, c'est une certaine symétrie dans la distribution des scotomes périphériques.

La malade entre dans le service en observation.

Un traitement par injections de nitrate d'argent est dirigé contre son infection lacrymale.

En quelques jours, l'acuité visuelle s'améliore notamment, si bien que, le 2 mai, l'acuité est remontée à 5/10 et la lecture est redevenue possible.

Le 12 mai, l'acuité est de 5/75 et les scotomes périphériques ont disparu. Le scotome central s'est peu à peu effacé, mais il existait encore à l'état de vestige le 5 mai 1910.

La dacryocystite est presque guérie.

L'amblyopie observée chez cette malade devait faire penser, au premier examen, aux névrites toxiques que l'on peut voir survenir dans les traitements arsenicaux. Une certaine brusquerie dans l'évolution des troubles, l'atteinte des deux yeux, l'absence de modifications objectives, établissaient un certain nombre d'analogies cliniques. Des caractères particuliers nous avaient néanmoins frappés : l'existence de scotomes périphériques. Dans l'amblyopie produite par l'atoxyl, le trouble visuel, lorsqu'il n'est pas complet, s'accompagne de rétrécissements irréguliers du champ visuel, mais non de scotomes délimités faisant supposer une atteinte de certains faisceaux de fibres nerveuses.

Un autre caractère beaucoup plus important de différenciation nous fut donné par l'évolution des troubles visuels : la guérison complète et rapide. On observe parfois, dans la névrite toxique de l'atoxyl une amélioration des troubles visuels, mais celle-ci est relative, légère et lente.

Quelques semaines après sa sortie de l'hôpital, le 27 mai 1910, nous voyons revenir la malade, se plaignant à nouveau d'un trouble visuel semblable à celui que nous avons décrit.

L'acuité visuelle est réduite à 5/35 ; la malade ne peut plus lire et le champ visuel contient encore des scotomes paracentraux et périphériques.

L'aspect ophtalmoscopique est normal.

Depuis le 7 juin, la malade ne s'est pas représentée à Lariboisière, mais elle est venue à Saint-Louis et nous avons vu que son acuité visuelle était absolument normale.

Rapportons également le cas de G. Ballet, Hischmann et Valude.

OBSERVATION XII. — M..., âgé de 72 ans. Syphilis vers l'âge de 25 ans. Pas d'autre maladie antérieure si ce n'est une poussée d'ictère bénin à 7 ans.

En 1898, paralysie subite du nerf moteur oculaire moteur de

l'œil gauche. Traité par M. G. Ballet, injection d'huile grise, galvanofaradisation des muscles de l'œil. Guérison en 6 semaines.

A ce moment, M. G. Ballet constate les signes de Westphall, d'Argyll Robertson et de Romberg. Pas de douleurs fulgurantes.

En 1907, nouvelle paralysie du moteur oculaire commun gauche. Soigné comme la première fois par l'huile grise et l'électricité. La guérison est obtenue dans le même laps de temps. A ce moment, le malade présente en outre de la rétention d'urine progressive qui est devenue complète assez rapidement et n'a jamais rétrocedé depuis cette époque. Il existe en outre une constipation assez opiniâtre. Quelques douleurs fulgurantes très espacées.

Depuis 1907, le malade a subi périodiquement jusqu'en 1910, des séries d'injections de benzoate de mercure.

En 1910, M. Wurtz lui pratiqua une dizaine d'injections sous-cutanées d'hectine (ampoules A d'abord à 0,10 puis B de 20 cgr.). Pendant le traitement, le malade, dont la vue lui permettait cependant une vision de la moitié de la normale et qui, depuis longtemps, accusait une diminution très nette de l'acuité auditive due à l'otite scléreuse, se trouva très déprimé et déclara à son médecin que sa vue devenait très mauvaise et qu'il entendait beaucoup plus mal qu'à l'ordinaire. Néanmoins, ces troubles furent très passagers et au mois d'octobre, rien de ces symptômes n'avait persisté.

Au début de 1911, M. G. Ballet conseilla une cure de rééducation musculaire. Le résultat fut très appréciable et la marche s'améliora considérablement.

Le 26 mai 1914, M. G. Ballet prescrivit une série d'injections d'hectine (ampoules B) tous les 2 jours jusqu'à concurrence de 10.

Examen ophtalmoscopique fait par M. Valude :

Le 12 janvier, lors de mon examen, je constatai une vision normale des deux yeux ($V = \frac{2}{3}$, ce qui, étant donné l'âge du sujet, représente une acuité normale) et une intégrité suffisante des organes visuels en ce sens qu'il n'existait d'autres lésions

que des gérontoxons, une légère opalescence des cristallins et une légère sclérose sénile péripapillaire.

Je fus rappelé le 12 juin en consultation par M. Hischmann et je constatai que M. M... avait un champ visuel des deux yeux réduit à la vision centrale. Un journal, par exemple, étant présenté à 3 mètres du patient, celui-ci ne pouvait lire qu'une seule des lettres du titre. Cependant, l'examen ophtalmoscopique ne révéla aucune lésion du nerf optique : pas de névrite, pas d'altération des vaisseaux, aucune lésion des milieux. Acuité centrale = $1/3$ environ.

Le 19 juin, je constatai que le malade ne percevait plus aucun objet et possédait seulement la sensation lumineuse ; quelques semaines plus tard, celle-ci même était abolie et des deux yeux : $V = 0$.

L'examen ophtalmoscopique resta jusqu'au mois d'août absolument négatif ; aucune lésion du nerf optique. Les réflexes lumineux ont disparu.

Je revois le malade le 5 octobre 1911. La vision est toujours nulle avec absence totale des réflexes. Mais je constate du changement du côté des nerfs optiques. Ceux-ci sont pâles et uniformément blanchâtres ; les vaisseaux sont manifestement rétrécis. Pas de halo bistré autour des papilles, pas de contours flous. En somme, je constate les premiers signes objectifs de l'atrophie simple des nerfs optiques.

Après cette étude sur l'hectine, il nous reste peu de chose à dire en ce qui concerne l'hectargyre. Bien que certains se plaisent à lui reconnaître une efficacité plus grande dans le traitement des accidents syphilitiques, la majorité est d'accord pour reconnaître aujourd'hui que tout comme l'hectine, l'hectargyre produit des phénomènes oculaires suffisamment graves, et l'emploi de ces deux médicaments semble être de plus en plus remplacé par celui du Salvarsan d'Erlich, de l'étude duquel nous allons nous occuper maintenant.

Des Accidents oculaires attribués au Salvarsan.

Nous n'envisagerons ici ni les accidents aigus ou suraigus particulièrement graves, trop souvent mortels, qui ont été signalés après l'emploi du Salvarsan, ni les accidents nerveux autres que ceux signalés du côté des nerfs moteurs de l'œil. Nous ne nous occuperons que des phénomènes oculaires, vasculaires ou névritiques que l'on a pu constater après l'emploi du remède d'Erlich et qu'à tort ou à raison on a voulu lui attribuer.

Un examen des faits publiés permet de les étudier et d'en comparer la fréquence avec ce qui se passait autrefois, alors que le Salvarsan n'était pas encore connu.

Les troubles oculaires attribués au Salvarsan peuvent se ranger en 3 chapitres :

- a)* Accidents du tractus uvéal ;
- b)* Accidents du nerf optique ;
- c)* Accidents des nerfs moteurs de l'œil.

Tous les ophtalmologistes sont d'accord à l'heure actuelle pour ne pas attribuer au Salvarsan les cas d'iritis dont on a voulu le rendre responsable. Certains auteurs cependant ont récemment encore parlé à ce sujet, et Heuser relate le cas d'un de ses malades, syphilitique depuis quatre mois, qui aurait, un mois après l'injection de Salvarsan, présenté une iritis papuleuse et des accès épileptiformes.

De même Finger, recherchant les accidents dus au médicament d'Erlich rapporte l'observation suivante :

OBSERVATION XIII. — B. K..., 28 ans, syphilitique depuis 5 mois et présentant des papules génitales et de l'alopecie areolaire, est admis le 2 août.

Le 8 août, injection intra-fessière de 0,55 de Salvarsan.

Le malade nous quitte le 24 août après guérison des accidents : Wassermann positif.

Le 3 octobre, la réaction de Wassermann est négative.

Le 10 novembre, donc 3 mois après l'injection et 8 mois après l'infection, le malade accuse des troubles de la vue et l'examen ophtalmoscopique révèle l'existence d'une choroïdite périphérique de l'œil droit et un trouble central du vitré.

Nous ne discuterons pas ici la valeur à donner à la réaction de Wassermann négative, mais nous ferons remarquer que la cause la plus fréquente de l'iritis comme de la choroïdite, est à coup sûr la syphilis, et que la constatation d'une uvéite toxique est d'une extrême rareté.

De plus, l'apparition de cette choroïdite, 8 mois après l'infection, est-elle bien aussi extraordinaire que veut le faire croire Finger ? Tous les auteurs sont d'un avis contraire, et en 1906, dans l'*Encyclopédie française d'Ophtalmologie*, Vennemann de Louvain s'exprimait en ces termes : « C'est entre 4 et 6 mois, après le chancre initial, qu'apparaissent les premiers symptômes de la choroïdite syphilitique ».

L'apparition de la choroïdite du malade de Finger ne vient donc pas prématurément et nous ne voyons pas pour quelle raison il semble nier l'action du tréponème pour rendre uniquement le Salvarsan responsable d'un accident qui se manifeste à son heure.

Doit-on mentionner « l'irritation du nerf optique » signalé par Jansen.

OBSERVATION XIV. — Un tabétique, au début de sa maladie, reçoit 0,40 de Salvarsan en injections intra-veineuses. La température, après l'injection, est de 38°, puis redevient normale au bout de huit jours. Bon état général et pas de troubles gastriques.

Quatre heures après l'injection, éblouissements, scintillements qui augmentent, diminuent, puis disparaissent.

Fond d'œil normal avant et après l'injection.

Le malade n'était ni émotif, ni neurasthénique.

Spiethoff rapporte le cas d'un tabétique qui, 50 heures après l'injection de 0,60 de Salvarsan, aurait eu, pendant quelques minutes, une perte complète de la vue.

Ce sont là des cas isolés qui ne sont remarquables que par ce seul fait à savoir que les malades étaient atteints de tabès, et qu'il importe, chez ces malades, de ne se servir du Salvarsan qu'avec une extrême réserve.

Tout autres sont les accidents signalés du côté du nerf optique : Névrite optique, neuro-rétinite, voire même l'œdème de la papille. Ces manifestations sont isolées comme dans les observations de :

Geronne et Gutmann.

OBSERVATION XV. — Femme de 48 ans reçoit au début d'octobre 1910 une injection intra-veineuse de 0,70 de Salvarsan pour une syphilis datant d'août. Le 23 octobre, injection intra-musculaire de 0,50. En décembre, soit 6 semaines après la 2^e injection et 4 mois après l'infection, névrite optique gauche qui a cédé à 0,40 de Salvarsan intra-veineux. Wasserman négatif.

Finger.

OBSERVATION XVI. — Le 31 mars, injection de 0,40 de Salvarsan à un malade syphilitique depuis la fin de janvier. Le 5 avril, 4 mois après l'injection, 5 mois après l'infection : névrite optique bilatérale non influencée par le traitement hydrargyrique et ayant causé une atrophie.

Finger.

OBSERVATION XVII. — Le 18 septembre, injection de 0,40 intra-fessier pour syphilis secondaire. Le 7 décembre, deux mois après l'injection et 4 mois après l'infection : névrite optique qui ne disparaît pas par le traitement hydrargyrique.

Fischer et Zernick.

OBSERVATION XVIII. — Malade infecté en avril 1903. En septembre 1910, une injection de Salvarsan suivie de neuro-rétinite et de troubles de vitré au bout d'un mois, où elles coïncident avec des troubles moteurs du globe ou des paupières.

Finger.

OBSERVATION XIX. — Le 2 avril, injection intra-fessière de 0,45 de Salvarsan en suspension neutre chez une femme de 19 ans (chancres multiples et roséole commençante). Le 5 octobre, 2 mois après l'injection, 4 mois après l'infection : parésie de la III^e paire droite et névrite optique gauche. Nouvelle injection de 0,45 acide intra-musculaire. Aucune amélioration : névrite optique droite.

Haike et Wechselmann. ;

OBSERVATION XX. — Névrite optique et paralysie de la IV^e paire droite, 8 semaines après une injection de Salvarsan et 6 mois environ après l'infection.

Becker.

OBSERVATION XXI. — Névrite optique et paralysie des III^e, IV^e et VI^e paires, 2 mois 1/2 après l'injection, 3 mois après l'infection.

Rille.

OBSERVATION XXII. — Névrite optique avec paralysie des III^e, IV^e et VII^e paires 2 mois 1/2 après l'injection, 5 mois après l'infection.

Magnani et Truffi.

OBSERVATION XXIII. — Deux mois après l'injection, 4 mois après l'infection : névrite optique avec paralysie de l'oculomoteur commun du trijumeau, du facial et de l'acoustique.

Sicard, Bizard et Gutmann citent deux observations que nous reproduisons plus loin.

Comme on le voit d'après les quelques observations que nous venons de rapporter brièvement, il est question de névrites optiques survenant du 4^{me} au 5^{me} mois après l'accident primitif, du 1^{er} au 4^{me} mois qui suivent une injection de Salvarsan. A qui, de l'infection syphilitique ou du traitement, ces névrites sont-elles imputables ?

Les adversaires du remède d'Erlich insistent tout particulièrement sur ce qu'ils nomment la précocité de l'apparition de cette névrite optique.

Y a-t-il vraiment la précocité ; nous ne le croyons pas et la clinique nous démontre des faits tout autres. Hutchinson a, depuis longtemps, parlé des troubles oculaires constatés dans les 6 premiers mois.

Dufour, dans son article sur la « Syphilis du nerf optique » s'exprime ainsi :

« Il faut distinguer entre les manifestations précoces et tardives de la syphilis optique. Les premières consistent en une hyperhémie de la papille avec gonflement de sa substance et striation radiée de ses bords. »

Et avant la découverte du Salvarsan, de nombreuses statistiques avaient montré des faits absolument identiques. Cette intervalle, entre l'accident primitif et l'apparition de la névrite optique serait de 6 semaines pour Grœnouw, de 1 à 5 mois pour Januskiewicz.

Telle est l'opinion de la majorité des auteurs qui, ayant vu la névrite optique se manifester quelques mois après l'emploi du Salvarsan n'en ont pas moins incriminé la syphilis.

Certains ont même montré la guérison de cette névrite par l'emploi d'une nouvelle dose de Salvarsan montrant ainsi que le médicament n'était pas en cause.

Ce sont, croyons-nous, des névrites survenues non après, mais bien malgré l'emploi du Salvarsan.

Ce sont les cas de Held.

OBSERVATION XXIV.— Malade chez qui fut faite le 6 juillet 1910, une injection de 0,40 de Salvarsan.

Le 5 octobre, apparition d'une névrite optique.

Et il ajoute : « il est d'importance particulière de dire que la malade avait, pendant un an, suivi un traitement à l'atoxyl et à l'arsacétine. »

Lumbusch, Kowalenski, Spitzer, Lévy Bing, Fordyce, Favento, Werther, Schanz, Janselme et Coutela :

OBSERVATION XXV. — R..., Marie, 28 ans, a présenté de juillet à septembre 1910, plusieurs accidents secondaires : syphilitides papuleuses, chute de cheveux, céphalées pour lesquels elle a reçu 6 injections insolubles, la dernière au début de septembre.

Le 1^{er} octobre, elle reçoit une injection intra-fessière de 0,40 de Salvarsan.

Le 3 octobre, des macules rubéoliformes apparaissent sur la région antérieure des jambes et des genoux, sur la face cubitale des avant-bras et des coudes. Pas de douleurs articulaires.

Le 5 octobre, la douleur s'atténue progressivement. L'érythème rubéoliforme des membres a disparu, mais en revanche, il existe des macules érythémateuses de 5^{mm} à 1^{cm} de diamètre couvrant toute la face postérieure du cou. Ni la bouche ni la vulve ne sont le siège de plaques muqueuses.

Le 10 octobre, il ne reste plus trace d'exanthème ni d'éléments syphilitiques en activité, mais l'éruption papuleuse a laissé de nombreux reliquats pigmentaires sur la face antérieure de l'avant-bras droit, sur la face postérieure du tronc, dans la région pubienne et sus-pubienne.

Le 4 novembre, on découvre une plaque muqueuse unique mais très volumineuse sur le versant droit de la luette au niveau de l'origine même du voile. Les cicatrices des syphilitides guéries sont fortement pigmentées et, sous la pigmentation transparait une rougeur persistante qui s'efface à la pression du doigt. De plus, se montrent sur la nuque, quelques éléments papuleux.

Dans le courant de janvier, on fait une série d'injections de benzoate Hg (0,02. La malade se plaint de temps à autres de brouillards qui passent devant les yeux sans qu'elle éprouve la moindre douleur.

Le 13 février, les plaques de la gorge persistent. On fait, à ce moment, l'examen ophtalmoscopique qui montre une papillo-rétinite typique avec infiltration œdémateuse de la papille et de la rétine avoisinante, artères petites, veines volumineuses et sinueuses, troubles poussiéreux du vitré. Cette papillo-rétinite est bilatérale, plus accentuée à droite.

L'examen fonctionnel révèle une limitation relativement peu accentuée du champ visuel. L'acuité visuelle est parfaite à gauche ($V O G = 1$) ; à droite, par contre, elle est considérablement diminuée : cet œil emmétrope n'a que 0,1 à peine. On essaie d'augmenter la dose quotidienne de benzoate et de la porter à 0,03, mais l'apparition de diarrhée et de vomissements oblige vite à revenir à la dose de 0,02.

Le 2 mars, l'acuité visuelle de l'œil droit a considérablement augmentée ; elle est de 9/10 et l'examen ophtalmoscopique montre une très légère rétrocession des symptômes objectifs à droite comme à gauche. On suspend le traitement hydrargyrique.

Le 21 mars, on réexamine les yeux de la malade et l'on constate alors un état stationnaire de l'aspect ophtalmoscopique, mais une légère diminution de l'acuité visuelle. Celle de gauche normale est jusqu'alors de 0,9, celle de droite, qui était devenue presque parfaite, a baissé à 0,7.

On recommence des injections quotidiennes de cyanure de mercure qu'on ne cesse que le 6 avril.

Le 12 avril, l'acuité de l'œil droit est revenue à 0,9, celle de l'œil gauche reste à 0,7. L'examen ophtalmoscopique ne montre aucune modification qui soit en rapport avec cette amélioration des symptômes fonctionnels.

Le 12, on fait une injection intra-veineuse de Salvarsan de 0,40 cgr. Un quart d'heure après, grand frisson, puis le soir des vomissements et de la diarrhée le lendemain matin.

Le 18 avril, l'acuité visuelle est 0,9 des deux côtés.

L'infiltration œdémateuse de la papille est moins accentuée et les bords sont moins flous.

Le 19 avril, nouvelle injection alcaline de 0,45 de Salvarsan Creil, suivie d'un grand frisson avec très peu de diarrhée, mais quelques vomissements, une céphalée assez forte survient qui disparaît le lendemain.

Le 28 avril, l'acuité visuelle est normale, VODG = 1.

Il y a amélioration évidente des symptômes ophtalmoscopiques.

Dans le courant du mois de mai, apparaissent quelques éléments éruptifs sur les grandes lèvres, il s'agissait d'une poussée d'herpès.

On peut donc dire que jusqu'à ce jour 27 mai il n'y a pas eu de récurrence. L'acuité est toujours normale, mais il persiste encore quelques modifications légères de l'œil. A droite comme à gauche, les veines sont toujours volumineuses, les bords des papilles encore flous, et on ne saurait trop parler de guérison des symptômes oculaires.

Janselme et Coutela.

OBSERVATION XXVI. — Alice B..., 17 ans 1/2, a présenté, en avril 1910, des plaques vulvaires et une roséole légère. Bientôt apparaît une éruption maculo-squameuse à éléments très rapprochés les uns des autres et généralisée à tout le corps. Deux injections d'huile grise l'atténuent sans la faire disparaître.

Vers fin juillet, la malade est soignée à l'Hôtel-Dieu par des injections intra-veineuses de cyanure de mercure pour une iritis de l'œil droit. Malgré ce traitement, des plaques buccales apparaissent et il ne se produit aucune modification nouvelle de l'éruption cutanée.

C'est pour ces accidents cutanéomuqueux qu'elle rentre à Broca en octobre 1910. L'examen oculaire pratiqué à cette époque, montre en plus des synéchies postérieures, vestiges de l'iritis ancienne, une névrite optique à droite. Le vitré est

trouble. La papille est hyperhémée et les bords en sont flous, les veines volumineuses. Il existe un léger œdème de la papille sans hémorragie et sans proéminence bien appréciable. Malgré la correction de l'hypermétropie de cet œil, on ne peut améliorer l'acuité qui est de 4/10 à peine. Du côté gauche, il existe une très légère hyperhémie que l'on ne saurait mettre sur le compte de l'hypermétropie, car cet œil est de réfraction normale.

En présence de ces accidents, on fait des injections quotidiennes de benzoate de mercure.

Le 15 novembre, les syphilides ont disparu à la face, mais sur les membres et surtout au niveau des cuisses persistent d'abondantes taches pigmentaires. D'énormes plaques muqueuses couvrent les 2 amygdales.

Devant l'échec du traitement hydrargyrique et malgré la présence de la névrite optique, on fait une injection intra-veineuse de 0,33 de Salvarsan.

Le 19, les plaques muqueuses buccales sont complètement détergées, et il n'existe, à leur surface, aucun endroit opalescent. Le vitré semble moins trouble et l'acuité visuelle de l'œil droit est 5/10. La ponction lombaire donne une réaction négative.

Le 10 décembre, nouvelle injection sans réaction consécutive. La névrite s'améliore et le 26 décembre VOD = 4 après correction. Pas de lésions du fond d'œil.

Rochon Duvignaud et Montbrun.

OBSERVATION XXVII. — B..., Louise, 23 ans, atteinte en février 1911 de syphilides papulo-squameuses sur le tronc et les membres, avec plaques muqueuses buccales. Elle entre le 5 mars à Saint-Louis. On ne peut préciser le siège ni la date de l'accident primitif.

Le 8 mars, injection intra-veineuse de 0,20 de sel de Mouneyrat.

Le 15. 2^e injection.

Le 22. 3^e injection.

En quelques jours, guérison complète des plaques muqueuses et des syphilides des membres dont on retrouve encore les cicatrices pigmentées. Elle quitte Saint-Louis dans les derniers jours de mars.

Dès les premiers jours de mai, soit 40 jours après l'injection, elle souffre de l'œil droit, la vue se trouble et le 12 mai, elle consulte à la clinique du Docteur Lahak qui nous l'envoie et qui diagnostique une névrite optique de l'œil droit ; peu de jours après, une iritis du même œil vient compliquer la situation.

Du 12 au 18 mai, on fait 4 injections intra-veineuses d'un sel de mercure soluble. Souffrant beaucoup, elle est admise à Laënnec le 19 mai.

OD = Iritis aiguë, douleur avec tynéchies multiples, photophobie intense.

Vitré très trouble. Papille masquée par une sorte de brouillard blanc ; seule, la périphérie laisse voir une lueur ophtalmoscopique normale, mais sans détails visibles. Scotome central très étendu et assez intense pour que la malade voie à peine les mouvements de la main avec le centre de sa rétine tandis qu'elle les voit bien à la périphérie.

OG indemne et vision normale.

Ponction lombaire faite le 22 mai a montré non pas de l'hypertension, mais un liquide fort albumineux avec une lymphocytose très nette (10 à 15 par champ).

Nous ne reviendrons pas sur les accidents névritiques mentionnés précédemment dans le cours de ce travail.

Dans tous ces cas d'origine toxique, on a les symptômes bien connus de névrite décrite tout à fait au début de notre travail. Mais ce que nous dirons, c'est que les névrites observées après le traitement par le Salvarsan sont des névrites

infectieuses dont elles offrent tous les caractères cliniques : elles ne sont donc pas d'origine arsenicale, mais bien d'origine syphilitique.

Toutefois, forcés de reconnaître la nature syphilitique de la névrite, les adversaires du Salvarsan se sont-ils efforcés de montrer que le médicament augmentait la fréquence et hâtait l'apparition de cette névrite. Nous avons dit qu'elles se sont produites en temps voulu ; pouvons-nous dire que la fréquence en soit plus grande depuis l'emploi du remède d'Erlich ?

Il nous suffira de mentionner l'opinion d'Audry, de Toulouse, qui, sur 210 malades traités, n'a constaté aucune neuro-récidive et qui, sur 160 syphilitiques vus en 5 mois et non traités, a observé 3 névrites optiques.

Quant aux statistiques antérieures au Salvarsan, elles signalent, dans les premiers mois de la syphilis, 35 o/o de manifestations oculaires.

Dufour cite l'opinion de Ole Bull, de Wilbrand et Staelin qui, sur 200 syphilitiques à la période précoce, virent 38 fois de l'hyperhémie du nerf optique, 5 fois de la neuro-rétinite, 1 fois de la rétinite et 1 fois des hémorragies rétiennes. Kruchmann, sur 600 malades, la rencontre 19 fois, soit dans 3 o/o des cas et la très grande majorité dans les 10 premiers mois.

Nous concluons donc que, dans tous les cas, la névrite optique est bien de nature syphilitique, que leur apparition est ni plus ni moins fréquente qu'avant le Salvarsan.

III

Les paralysies des nerfs moteurs de l'œil nous donnent à résoudre un problème beaucoup plus complexe, car aucun symptôme clinique ne permet de reconnaître leur nature toxique ou leur nature infectieuse.

Aux cas de Finger :

OBSERVATION XXVIII. — Injection intra-fessière de 0,40 à 0,60 de Salvarsan à une femme de 19 ans. Trois mois après l'injection, 5 mois après l'infection : paralysie de la VI^e paire.

Trantas.

OBSERVATION XXIX. — Injection intra-musculaire de 0,45 de Salvarsan chez un homme de 18 ans. Neuf semaines après l'injection, 11 semaines après l'infection : ptosis suivi d'une paralysie de la IV^e paire gauche.

Géronne et Gutmann.

OBSERVATION XXX. — Femme de 32 ans reçoit à 7 semaines d'intervalle 2 injections de Salvarsan. Cinq semaines après, soit 6 mois après l'infection : paralysie du moteur oculaire commun gauche, qui guérit après une troisième injection.

Desneux et Dujardin.

OBSERVATION XXXI. — Injection de 0,65 de Salvarsan chez un homme de 47 ans. Un mois et demi après l'injection, 3 mois après l'infection : paralysie du droit externe droit. Wassermann positif.

Desneux et Dujardin.

OBSERVATION XXXII. — Un homme de 44 ans, infecté en juin 1910, reçoit 0,60 de Salvarsan. Un mois et demi après l'injection, 8 mois après l'infection : paralysie du droit externe.

S'agit-il de paralysies arsenicales ou de paralysies syphilitiques ?

Les paralysies oculo-motrices d'origine arsenicale sont d'une extrême rareté : ni Sauvinau, ni Berger ne les mentionnent dans leurs articles de l'*Encyclopédie*. Les paralysies oculo-motrices syphilitiques sont fréquentes, « elles sentent la vérole », disait Ricord, et de nombreuses statistiques sont venues prouver la véracité de ces dires. La syphilis serait en cause dans 58 o/o des cas, d'après Alexander, de Graefe, Sauvinau ; dans 60 o/o, d'après Panas, et même 75 o/o, d'après Fournier.

Ces paralysies sont-elles vraiment rares dans les premiers mois de la syphilis ?

Dès la période secondaire de la syphilis, une réaction méningée n'a rien qui doive nous surprendre. La ponction lombaire pratiquée quelques semaines après le chancre a montré une lymphocytose marquée même en l'absence de tout symptôme évident du côté du névraxe. C'est « l'expression anatomique et devenue clinique par la ponction lombaire d'une méningite ». (Cl. Vincent.)

Il ne semble donc pas extraordinaire que cette réaction méningée retentisse sur les nerfs crâniens, et des faits de paralysies oculo-motrices se sont montrés bien avant l'emploi du Salvarsan.

Mauriac, Naunyn, Mingazzini ont insisté sur ce point : nous citerons les cas de :

Zambaco, 2 mois 1/2 après le chancre ;

Saenger, 5 mois ;

Serebreunikowa, 5 mois ;

Wibrand et Saenger, 12 semaines ;

Cooper, 8 mois.

La neuropathologie a d'ailleurs signalé des paralysies motrices au début de la période secondaire :

Middleton, 4 mois après le chancre ;

Brauer, 5 semaines ;

Cestan, 14 jours.

« Certains auteurs ont cru pouvoir incriminer la médication hydrargyrique ; plus tard on accusa le sérum de Roux de produire les paralysies post-diphtériques, n'était-il pas naturel qu'on fit de même pour le Salvarsan ? » (Coutela.)

La fréquence de ces neuro-récidives précoces est-elle plus grande depuis l'emploi du Salvarsan ?

En France, on n'en a jamais remarqué, même chez les malades suivis pendant longtemps et dans les hôpitaux où l'on a bien voulu nous fournir quelques renseignements, il n'a jamais été constaté de troubles oculo-moteurs à la suite d'injection de Salvarsan.

Il n'en est pas tout à fait de même à l'étranger, où les résultats sont quelque peu contradictoires depuis 2 neuro-récidives pour 1,000 malades traités au Salvarsan (Arning), jusqu'à 44 pour 500, soit 9 0/0 (Finger). Benario arrive à trouver 126 neuro-récidives sur 14,000 malades injectés, soit 0,9 0/0. Lors du dernier congrès des neurologistes allemands, Finger seul signala des neuro-récidives chez 12 0/0 des syphilitiques secondaires traités par le Salvarsan.

Ajoutons enfin que de pareils accidents oculo-moteurs n'ont jamais été observés chez des malades traités pour une autre affection que la syphilis.

De toute cette discussion, nous concluons, avec Saenger, de Hambourg, que « les manifestations nerveuses dans la

syphilis secondaire sont aujourd'hui découvertes à nouveau uniquement parce qu'on a eu l'attention attirée sur elles d'une façon toute particulière ».

Ce que nous venons de dire semble s'appliquer à la majorité des cas, comme aux trois observations suivantes :

Sicard, Gutmann et Bizard.

OBSERVATION XXXIII. — Homme de 39 ans, en bon état de santé générale, sans passé morbide, sans éthyisme, sans hérédité neuropathique.

En février 1911, accident primitif. L'accident passe à peu près inaperçu et n'est pas soigné.

Au début d'avril, efflorescence de syphilides papulo-squameuses disséminées et très abondantes.

Aucun trouble nerveux.

Le 15 avril, injection intra-veineuse de 0,40 de Salvarsan. L'injection est bien supportée, pas de nausées, pas de coliques, pas de diarrhée, pas d'albumine ; à peine un léger frisson consécutif et quelques dixièmes d'élévation de température vespérale.

Deux jours après, céphalée, vertiges, bourdonnement d'oreille. Ces symptômes persistent jusqu'au 6 mai. La syphilis est rendue responsable de ces accidents nerveux.

Le 6 mai, 2^e injection intra-veineuse de 0,50 de Salvarsan. Pas de nausées, de diarrhée ou de fièvre ou d'albumine. Mais dès le lendemain, la céphalée, les vertiges, les bourdonnements s'accroissent, et 5 à 6 jours après se constituaient, en 60 heures environ, des paralysies multiples des nerfs crâniens : paralysie de l'auditif droit, du spinal droit, du facial gauche à type périphérique, paralysie du moteur oculaire commun droit avec ptosis, immobilité pupillaire bilatérale, névrite optique bilatérale avec exsudats rétiens et diminution sensible de l'acuité visuelle. L'état général devenait mauvais et l'amaigrissement plus accusé.

Du 6 mai au 14 juin, pas de traitement.

Le 14 juin, il rentre à Ivry.

On fait le Wassermann du sérum et du liquide céphalo-rachidien. Il est positif dans les deux humeurs. De plus, le liquide céphalo-rachidien s'écoule sous pression avec un trouble apparent. Il existe une lymphocytose des plus abondantes avec une réaction polynucléaire légère. Eosinophiles : 6 0/0. Pas de spirochètes à l'ultramicroscope.

On fait alors, 2 jours par semaine, 0,10 intra-veineux de Salvarsan ; les jours intercalaires 0,02 cgr. de benzoate de mercure et chaque jour 2 gr. d'iodure de potassium en ingestion. Si bien qu'en l'espace de ces 3 semaines, il a reçu 7 injections intra-veineuses de Salvarsan, 0,24 de mercure reportés en 12 injections, 30 gr. d'iodure de potassium.

Sous cette triple influence médicamenteuse, les accidents ont rapidement rétrocedé : l'ouïe est revenue, la névrite optique a rétrocedé, les exsudats rétiniens se sont résorbés et l'acuité visuelle, au moins cliniquement, est revenue presque normale. La paralysie faciale et celle du spinal n'existent plus qu'à l'état d'ébauche. Les seuls symptômes persistants sont le ptosis de l'œil droit en voie d'amélioration et la double immobilité pupillaire. Le liquide céphalo-rachidien a repris sa limpidité normale ; il est encore cependant peuplé d'un grand nombre de lymphocytes.

Le Wassermann persiste nettement dans les deux humeurs.

OBSERVATION XXXIV. — Homme de 42 ans en pleine période secondaire. Injection intra-veineuse de Salvarsan le 29 août 1911 : le soir, vertige et frissons. Le 8 septembre, nouvelle injection suivie, dès le lendemain, de l'apparition d'une paralysie faciale avec parésie des oculo-moteurs communs et externe, surdité du côté droit. Aucune lésion ophtalmoscopique. Vertiges. Rétrocession des accidents : faibles doses de Salvarsan, injection de benzoate.

OBSERVATION XXXV. — Femme de 34 ans. Deux injections intra-veineuses de 0,40 et 0,50 de Salvarsan à 10 jours d'inter-

valle pour une syphilis datant de 5 mois. Le surlendemain de la 2^e injection : parésie de l'oculo-moteur externe et parésie faciale gauches, céphalée, état vertigineux avec bourdonnements d'oreilles.

Geronne et Gutmann ont aussi publié un certain nombre d'observations à peu près identiques.

OBSERVATION XXXVI. — Homme de 49 ans. Chancres en octobre 1910. En janvier, 3 injections intra-veineuse de 0,40 de Salvarsan.

Le 3 février, paralysie faciale complète bilatérale avec otite interne bilatérale. Lymphocytose rachidienne. Wassermann positif. Amélioration par le traitement iodo-mercuriel.

OBSERVATION XXXVII. — Femme de 32 ans, recevant une injection intra-veineuse de Salvarsan pour une syphilis datant de 3 mois.

Tous les symptômes disparaissent. Sept semaines après l'injection : céphalée tenace, vertiges, nouvelle injection intra-musculaire de 0,40 de Salvarsan. Cinq semaines après ces 2 injections : paralysie du moteur oculaire commun gauche. Le Wassermann est positif.

On fait une 3^e injection intra-veineuse de 0,40 qui guérit la paralysie. Le Wassermann étant encore positif, on fait un traitement mercuriel qui donne une notable amélioration.

OBSERVATION XXXVIII. — Femme de 48 ans, syphilitique depuis août 1910.

Au début d'octobre, une injection intra-veineuse de 0,70 de Salvarsan et le 23 octobre une intra-musculaire de 0,50 qui font disparaître les symptômes secondaires cutanéomuqueux.

Le Wassermann est négatif à la fin de novembre.

Au début de décembre (6 semaines après la deuxième injection), symptômes d'irritation cérébrale et médullaire : Wassermann négatif.

Malgré un traitement ioduré intensif apparaît une névrite optique gauche. Céphalée et vertiges pendant 5 à 6 semaines : Wassermann négatif.

Le 1^{er} février, injection qui guérit tout.

OBSERVATION XXXIX. — Femme de 47 ans, reçoit trois injections de Salvarsan intra-veineux et intra-musculaire pour une syphilis datant de 4 mois.

Deux mois après la dernière injection et le Wassermann étant négatif, apparaissent des bourdonnements d'oreille gauche, surdité, céphalée, mais pas de vertiges. Ces sifflements et cette surdité disparaissent au bout de cinq semaines sans aucun traitement (sauf un peu d'iodure), mais quinze jours plus tard, les mêmes phénomènes reparaissent à droite. La femme refuse un nouveau traitement : aucune amélioration jusqu'au 24 février 1911.

Comme on le voit, les accidents sont survenus de quelques jours à quelques semaines après le traitement. S'agit-il là d'intoxication arsenicale ou de « méfaits nouveaux du virus syphilitique » ?

Mais, dans aucune observation, nous n'avons pu relever les autres symptômes de l'intoxication arsenicale. Sicard, Bizard et Gutmann, pour expliquer ces paralysies, rappellent certaines théories qui peuvent en expliquer la pathogénie :

1^o La théorie du refoulement vers les centres nerveux, du tréponème chassé brutalement du tissu cutanéomuqueux ;

2^o L'action toxique présumée légère du Salvarsan sur les nerfs crâniens et à la faveur de ce locus minoris resistentiæ, la fixation du virus syphilitique ;

3^o La mise en liberté d'endotoxines sous l'influence de fortes doses de Salvarsan.

Cette théorie leur semble la plus séduisante, et ils insistent sur ce neurotropisme dont ils signalent « les accidents d'alarmes ». Ravaut a, d'ailleurs, signalé d'importantes modifications du liquide céphalo-rachidien même en l'absence de tout symptôme réactionnel, chez des ponctionnés quelques heures après l'emploi du Salvarsan. « A côté des réactions se traduisant à l'extérieur par des phénomènes cliniques, j'ai constaté que très souvent les injections de Salvarsan produisaient, chez certains malades, des modifications du liquide céphalo-rachidien, soit en augmentant l'intensité des réactions méningées latentes antérieures aux injections, soit en provoquant des réactions qui n'existaient pas au moment des injections. En ponctionnant de nombreux malades, j'ai pu constater depuis que les modifications du liquide céphalo-rachidien pouvaient n'apparaître que quelques semaines à plusieurs mois après la dernière injection et présentaient toute une gamme de réactions d'intensité variable allant depuis l'hypertension simple avec légère augmentation de l'albumine jusqu'aux réactions intenses caractérisées par une forte réaction cellulaire avec lymphocytes, polynucléaires, cellules à types de plasmâzellen, une grosse augmentation de l'albumine et une réaction de Wassermann positive ».

Sans nier l'affinité de l'arsenic sur le système nerveux, on peut avouer que le neurotropisme du Salvarsan est loin d'être connu. Nonne admet que « le Salvarsan n'est pas organotrope » et il considère les accidents névritiques consécutifs à l'emploi du Salvarsan comme d'origine syphilitique et non comme d'origine toxique.

Disons que la méthode des traitements successifs reste encore la loi de la thérapeutique antisyphilitique ». Il y a encore des accidents graves et même mortels qui, bien qu'exceptionnels, ont été signalés par quelques auteurs.

Le Salvarsan a fait ses preuves dans nombre de cas rebelles et bien choisis. Il rendra des services indiscutables, entre des mains exercées, même lors d'affections graves du système nerveux de l'œil et du nerf optique.

Nous ne saurions mieux faire que de signaler, ici, l'opinion que notre maître, M. de Lapersonne a émise sur la question, ainsi que quelques observations qu'il a bien voulu nous permettre de publier.

« D'après nos observations personnelles, sur 100 syphilitiques examinés avant l'injection de Salvarsan, 5 avaient des lésions oculaires, les 95 autres avaient un fond d'œil normal. Aucun d'eux, après une injection neutre de 0,60 de Salvarsan ne présenta de troubles visuels. Une seconde injection faite chez beaucoup d'entre eux ne donna lieu à aucun phénomène. »

Pour Flemming, il n'y a pas de changement, et pour Gross, l'atrophie ne serait pas une contre-indication à l'emploi du Salvarsan.

Sur 3 malades présentant une lésion du nerf optique :

Le 1^{er} présentait une atrophie optique ;

Le 2^e » une névrite optique droite ;

Le 3^e » une atrophie névritique bilatérale.

OBSERVATION XL. — A..., atteint d'ataxie locomotrice, Argyll-Robertson et atrophie commençante des nerfs optiques. Acuité visuelle = 5/10.

Injection de 0,60 de Salvarsan, sans préjudice pour son acuité visuelle ; le malade croyait mieux voir sans que l'on put le constater à l'examen ophtalmoscopique.

OBSERVATION XLI. — M..., 45 ans, infecté il y a 6 mois 1/2, est mis au traitement mercuriel.

Iritis secondaire. — Actuellement :

OD = Synéchies postérieures plus marquées sur la partie inférieure.

Diminution de la sensibilité cornéenne.

Papille gonflée. Bords flous.

Artères rétrécies. Veines dilatées.

VOD = 5/18.

OG : normal.

V OG = 1.

Wassermann négatif.

Le 11 février, injection de 0,60 de Salvarsan.

Le 14 février, acuité visuelle s'abaisse à 5/24.

L'examen ophtalmoscopique donne les mêmes résultats.

Le 21, acuité = 5/6. L'examen ophtalmoscopique montre une diminution de l'œdème papillaire.

Le 23, acuité = 5/6 et disparition de la névrite.

OBSERVATION XLII. — F..., âgé de 50 ans, atteint de syphilis tertiaire. Atrophie névritique double avec diminution considérable de l'acuité visuelle :

A droite = voit la main ;

A gauche = compte les doigts à 0,40.

Wassermann positif.

Le 2 mars, injection de Salvarsan.

Le 26, les lésions optiques étaient les mêmes, ainsi que l'acuité visuelle.

Enfin, il importe, croyons-nous, de rapporter deux cas dans lesquels les phénomènes apparus tout d'abord, ont disparu rapidement sans laisser aucune trace.

OBSERVATION XLIII.— D..., souffre d'une iritis gauche légère.
Wassermann positif.

Le 18 mars, 0,30 de Salvarsan, intra-veineux.

Le 21 mars, aggravation de l'iritis qui disparaît deux jours après.

OBSERVATIONS

OBSERVATION XLIV. — G..., 48 ans, chancre il y a 8 mois.
Traitement mercuriel. Wassermann positif :

$$VOD = 5/6 ;$$

$$VOG = 5/12.$$

Anisocorie. — Réaction normale à la lumière et à la convergence. Pas d'altérations du fond d'œil. Salvarsan sans action sur l'état pupillaire.

OBSERVATION XLV. — Fille publique de 32 ans, syphilitique depuis 4 ans, fut amenée le 11 août 1911 à la clinique, pour troubles de la vision.

On trouva une double névrite optique plus prononcée à l'œil droit. L'acuité visuelle était :

$$OD = 1/6 ;$$

$$OG = 2/3. \text{ Emmétropie.}$$

Le champ visuel était très rétréci pour l'œil droit, un peu moins pour l'œil gauche.

Comme état général, seulement quelques plaques muqueuses.

On lui fit le lendemain une injection intra-veineuse de 0,60 de Salvarsan Billon. La réaction fut bénigne ; la névrite s'améliora progressivement de même que la vision.

Le 7 septembre, il persiste une dilatation des veines de la papille, un léger rétrécissement des artères :

$$ODV = 1/3 ;$$

$$OGV = 2/3.$$

Le 28 septembre, l'aspect ophtalmoscopique est normal :

$$ODV = 1/2 ;$$

$$OGV = 2/3.$$

Le champ visuel s'est considérablement augmenté sans atteindre les limites normales.

Le 22 décembre, $VODG = 2/3$.

Le champ visuel est normal.

Les papilles sont rosées et les vaisseaux normaux. Le nerf optique a repris son aspect normal et toute sa valeur fonctionnelle.

OBSERVATION XLVI. — Femme de 51 ans, syphilitique depuis seulement un an. A suivi un traitement mercuriel par frictions, mais à doses modérées et irrégulières à cause de l'état défec-tueux de ses reins. Au cours du traitement, elle a présenté quelques accidents oculaires.

Le 2 février 1911, légère choréïdite papillo-maculaire :

$VOD = 4$ avec — 4,50 ;

$VOG = 2/3$ avec — 4,50.

Continue le traitement mercuriel sous la direction de son médecin.

Le 4 septembre 1911, au retour d'une station thermale sulfu-reuse a eu, il y a trois jours, une perte subite de la vision de l'œil droit. Nous trouvons un léger soulèvement ou décollement de la rétine de la région papillo-maculaire :

$VOD = 4/15$ avec — 4,50.

Traitement mercuriel intensif par injections de sels solubles et injection sous-conjonctivale de $1/4$ cm³ de cyanure de mer-cure à $1/1500$.

Le 8 septembre, aggravation : la malade constate que la vue baisse et que l'autre œil se trouble.

OD : En outre du décollement, nous trouvons un trouble diffus du fond de l'œil, la papille hyperhémiee, les veines dilatées et sinueuses : début de névrite opti-que. Compte les doigts à 0^m 50.

OG : Léger trouble du fond de l'œil : $VOG = 1/6$ avec — 4,50.

Le 10 septembre, aggravation très rapide, malgré le traite-ment intensif.

OD : Iritis légère avec quelques synéchies postérieures, papille très hyperhémiee, veines très sinueuses. Compte les doigts à 0^m 50.

O G : Papille hyperhémiee, veines dilatées et sinueuses.

V O G = 1/20 sans amélioration par les verres.

L'état général n'offre rien de particulier. Pas de céphalées. Une injection intra-veineuse de 0,50 cgr. de Salvarsan Billon est faite le lendemain 11 septembre. Pas de réaction.

Le 15 septembre :

O D : Iritis guérie, la pupille très dilatée par l'atropine. Le décollement de la rétine est moins distinct : il s'affaïsse. Il n'y a pas d'autre amélioration.

O G : même état que le 10 septembre.

Le 20 septembre, légère amélioration. La papille de l'œil gauche paraît moins trouble, les vaisseaux sont moins hyperhémisés et moins dilatés. Le long des vaisseaux supéro-temporaux, il existe de petites plaques d'atrophie rétinienne.

V O G = 1 avec — 4,50

Le 30 septembre, l'amélioration est aujourd'hui très manifeste. La malade revient très satisfaite et confiante.

O D : Papille colorée, peut-être un peu pâle du côté temporal. Les veines sont légèrement gonflées. On ne voit plus de décollement rétinien, mais il existe un petit scotome paracentral entre 6° et 8° du côté nasal et en bas.

V O D = 1/8 avec — 3,50. Le champ visuel est un peu rétréci.

O G : Papille légèrement pâle. Vaisseaux normaux. Près de la papille, existe une légère décoloration d'atrophie chorio-rétinienne et dans le champ visuel on trouve un petit scotome paracentral correspondant :

V O G = 1/3 avec — 3,50.

Traitement : reprendre le traitement mercuriel, granules de strychnine.

Le 14 octobre, O D : décoloration autour de la papille.

Quelques taches d'atrophie choroïdienne :

V O D = 1/3 avec — 3,50.

Plus de scotomes paracentraux. Le champ visuel est un peu plus large.

OG : Quelques taches d'atrophie choroïdienne.

$$V O G = 1/3 \text{ avec } - 3,50.$$

Le 6 novembre :

$$O D : V = 1/2 - \text{ avec } 3,50 ;$$

$$V O G = 1/2 \text{ avec } - 3,50 ;$$

$$\text{avec } O D + O G = 2/3 \text{ avec } - 3,50.$$

Le champ visuel est de dimensions normales pour le blanc et les couleurs. La malade doit continuer le traitement mercuriel et prendre souvent des pilules de strychnine.

OBSERVATION XLVII. — Iritis guérie par le Salvarsan.

Joséphine F..., 38 ans, femme de chambre, vient consulter le 12 octobre 1910 pour une poussée d'iritis apparue depuis quelques jours.

Rien au point de vue des antécédents héréditaires, la malade a eu une roséole en juillet : l'accident initial a été inaperçu.

Le début, qui date du 2 octobre, a été marqué par de la douleur et une sensation de brouillard dans l'œil droit.

Examen ophtalmoscopique :

OD = Exsudation de l'iris ;

Synéchies postérieures ;

Pupille irrégulière ;

Douleur à la pression du corps ciliaire.

Le Wassermann étant positif, on injecte, le 16 octobre, 0,45 cgr. de Salvarsan en injection intra-veineuse. Pas de douleurs ni de réaction générale ou locale.

Le 21 octobre, disparition de tous les phénomènes inflammatoires :

$$V O D = 0,6 ;$$

$$V O G = 1.$$

La malade quitte le service le 30 octobre, et l'on ne remarque plus alors que la déformation de l'iris droit due à des synéchies postérieures.

OBSERVATION XLVIII. — Iritis double très violente guérie par le Salvarsan.

T..., Marguerite, 20 ans, lingère, vient consulter le 10 octobre 1910.

A. H..., père et mère morts de tuberculose.

A. P..., à 15 ans, anémie et péritonite tuberculeuse.

Le 20 juillet 1910, apparition d'une roséole qui persiste actuellement. Traitement à Broca par des injections d'huile grise, dont la dernière fut faite le 18 août.

A la même époque, écoulement blennorrhagique qui persiste encore malgré le traitement.

Le 3 octobre, apparition de la rougeur oculaire.

Le 7 octobre, douleur périorbitaire des deux côtés et troubles de la vision.

Le 10 octobre, date de l'entrée à l'hôpital, on constate :

OD : Injection conjunctivale et péricératique ;

Pupille irrégulière ;

Synéchies postérieures ;

Vitré légèrement trouble.

VOD = 0,5 ;

OG : Symptômes plus accentués.

Iris déformé.

Réaction de Wassermann positive.

Le 21 octobre, injection intra-veineuse de 0,55 de Salvarsan.

Douleur assez violente ;

Température : 38°.

Le 24 octobre, la roséole s'atténue et la malade quitte l'hôpital le 9 novembre. L'iritis est complètement guérie, il n'y a pas de synéchies postérieures et l'acuité visuelle est normale.

OBSERVATION IL. — Paralysie du moteur oculaire commun, du voile du palais et des masticateurs améliorée par le Salvarsan.

S..., 31 ans, sculpteur.

A. H..., père et mère bien portants.

A. P. . . , aucune maladie antérieure à 1901, date à laquelle il a eu un chancre syphilitique et, à la suite, une roséole légère et des plaques muqueuses.

Traitement par des pilules par intermittences : 14 jours de traitement et 14 jours de repos, puis plus de traitement mercuriel jusqu'à fin août 1910, date d'apparition des accidents actuels.

En 1907, diplopie légère qui disparaît au bout de 15 jours.

En 1910 (fin août), diplopie pour laquelle il consulte à Rothschild où on lui donne une solution iodo-hydrargyre qui fait tout disparaître en 8-10 jours.

Le 4 décembre 1910, même début qu'en août ; il consulte un spécialiste qui fait faire tous les 2 jours une injection intra-veineuse de cyanure.

Aggravation.

Le 21 décembre, il vient consulter à l'Hôtel-Dieu. On remarque alors :

OD = Paralysie du moteur oculaire commun. Les muscles intrinsèques ne sont pas touchés.

Signe d'Argyll bilatéral.

Examen général :

Paralysie du voile du palais ;

Paralysie des muscles masticateurs ;

Réaction de Wassermann positive.

Le 23 décembre, injection de 0,40 cgr. de Salvarsan ; injection alcaline intra-fessière.

Le 23 et le 24, température 38°.

Douleur persistant encore le lendemain.

Le 26 décembre, amélioration très notable de la paralysie du voile et des masticateurs.

OBSERVATION L. — Atrophie papillaire bilatérale, traitée par le Salvarsan.

B. . . , 20 ans, plombier, vient consulter à la clinique ophtalmoscopique de l'Hôtel-Dieu, le 20 février 1912.

A. H. . . , père mort à la suite d'une péritonite. Mère morte de pneumonie.

A. P. . . , pas de syphilis avouée, mais il y a 4 mois environ que le malade s'est aperçu que sa vue baissait et depuis 2 mois le malade ne peut plus lire son journal.

L'on constate un hémiphtosis bilatéral, des mouvements nistagéniformes plus exagérés quand le malade regarde à gauche. Les pupilles sont ovalaires. Réflexes pupillaires diminués. Signe d'Argyll.

Examen ophtalmoscopique :

OD	}	Papilles blanchâtres, mais sans plaques de choroïdite ;
OG		
VOD	}	= 1/25.
VOD		

Pas de diplopie.

Urines normales.

Scotome pour le rouge et le vert.

Le 21 février 1912	}	injections intra-veineuses de cyanure de mercure.
» 23 » »		
» 26 » »		

Examen fait par M. le Professeur De Lapersonne

Atrophie papillaire.

Veines volumineuses.

Dépôt pigmentaire autour de la papille.

Nystageus léger.

Vingt injections de cyanure sont faites jusqu'au 1^{er} avril.

Le 12 avril : Signe d'Argyll bilatéral ;

Pupilles inégales (la gauche plus dilatée que la droite), à contours irréguliers ;

Papilles très pâles des deux côtés ;

Tonus normal ;

Acuité visuelle n'a pas changé.

Urines normales :

Le 19 avril 1912, 0,40 de Salvarsan intra-veineuse.

Le 17 mai 1912, pas de changement.

V O D G = 1/25.

OBSERVATION LI. — D. Edouard, 48 ans, chaudronnier.

A. H..., père mort fou.

Mère morte d'infection puerpérale (?).

A. P..., blennorrhagie, puis syphilis 20 ans auparavant.

Chancres de l'agmydale. A la suite de ce chancre, pas de roséole, mais des plaques muqueuses.

Symptômes de tabès en 1907. A ce moment : traitement par injections musculaires et intra-veineuses.

Déviation de l'œil gauche, puis ptosis de la paupière supérieure apparue en janvier dernier.

On remarque actuellement :

Examen général : Signes de tabès confirmé :

Démarche classique du tabétique ;

Troubles gastriques avec vomissements ;

Douleurs fulgurantes ;

Signe de Romberg ;

Réflexes rotuliens abolis ;

Troubles sensitifs.

Examen ophtalmoscopique :

O G = Abolition du réflexe lumineux.

Conservation à l'accommodation.

Atrophie optique.

V O G = 0.2.

Limitation des mouvements du globe en haut et en dedans.

O D : Ptosis de la paupière supérieure.

Paralyse complète de l'oculo-moteur commun.

Mouvements du globe impossibles.

Abolition des réflexes lumineux.

V O D = 0,6.

Drivet.

Champ visuel, 9 mai 1911.

OD = 30° en haut.
70° en dehors.
45° en bas.
30° en dedans.
OG = 30° en haut.
55° en dehors.
50° en bas.
35° en dedans.

Le 10 mai, injection intra-veineuse de 0,50 de Salvarsan intra-veineux.

Le 30 mai, opération du ptosis OD (Angelucci modifié).

Le 1^{er} juin, bon relèvement du ptosis.

Le 7 juin, ablation des fils.

Champ visuel, 18 mai 1911 (8 jours après l'injection de Salvarsan).

OD = 40° en haut.
70° en dehors.
60° en bas.
45° en dedans.
OG = 45° en haut.
70° en dehors.
70° en bas.
45° en dedans.

Le 14 juin : VOD = 0,8 avec 1 sphérique concave.

CONCLUSIONS

1° L'arsenic, employé depuis fort longtemps, a surtout pris une place prépondérante en thérapeutique depuis les remarquables travaux de M. le Professeur A. Gautier, introduisant l'emploi des composés organiques, qui se sont peu à peu substitués aux composés minéraux ;

2° Les composés arsenicaux, tant minéraux qu'organiques, ont causé des accidents divers. Au milieu de tous ces accidents, nous ne nous occuperons que des lésions oculaires qu'on leur a attribuées ;

3° D'après la gravité de ces lésions, causées par les composés arsenicaux, nous diviserons les derniers en deux grandes classes :

a) Arsenicaux produisant des troubles légers ou de pronostic bénin :

Cacodylates ;
Arséniate de soude ;
Arséniate de potasse.

b) Arsenicaux produisant des troubles graves :

Atoxyl et arsacétine ;
Hectine et hectargyre.

Nous nous réserverons la discussion des divers accidents que l'on a attribués au Salvarsan ;

4° Les cacodylates, malgré le si large emploi qu'on en fait actuellement, n'ont jamais produit de lésions du nerf optique ;

5° Les six observations de névrite optique consécutive à l'ingestion d'arséniate de soude ou de potasse sont des névrites présentant le type des névrites toxiques ou des névrites infectieuses avec scotome central, sans altération du champ visuel périphérique avec un léger flou des contours de la papille. Leur pronostic est favorable.

6° L'atoxyl produit une cécité complète et incurable par atrophie du nerf optique consécutive à une névrite rétro-bulbaire et se manifestant par :

Rétrécissement du champ visuel ;

Diminution des réflexes pupillaires ;

Blancheur des papilles ;

Retrécissement des vaisseaux de la rétine ;

7° L'arsacétine agit de même bien qu'avec une toxicité un peu moindre ;

8° L'hectine et l'hectargyre produisent sur le nerf optique des lésions identiques, mais moins graves cependant que les lésions produites par l'atoxyl.

Toutefois, des accidents trop graves encore ont été constatés pour en permettre l'emploi en oculistique et à l'heure actuelle ces deux médicaments semblent être remplacés par le Salvarsan ;

9° Le Salvarsan d'Erlich a été et est encore l'objet de vives discussions relatives aux accidents qu'on a voulu lui attribuer. Ces accidents peuvent se ranger en trois catégories :

a) Accidents du côté du tractus uréal ;

b) Accidents du côté du nerf optique ;

c) Accidents du côté des nerfs moteurs, du globe de l'œil et des paupières.

Les accidents du côté du tractus uréal : iritis et choroidites attribuées au Salvarsan, à cause de la précocité de leur apparition, ne sont, en réalité, que de simples manifestations syphilitiques.

La névrite optique, que l'on a attribuée au Salvarsan, paraît être d'origine syphilitique ; elle n'est ni plus fréquente ni plus précoce qu'avant l'emploi du médicament d'Erlich. Tout le rôle de ce dernier se borne à n'avoir pu en empêcher l'apparition.

Quant aux troubles des nerfs moteurs de l'œil, ils ne sont pas non plus attribuables au Salvarsan ; ce sont de simples manifestations du virus syphilitique. Les cas de Bizard, Sicard et Gutmann sont dus à des phénomènes méningés se répercutant sur les nerfs crâniens, phénomènes méningés dont l'existence a été constatée au début même de la syphilis et en dehors de tout traitement par le Salvarsan.

Vu :

Le Président de la thèse,
DE LAPERSONNE.

Vu :

Le Doyen,
D. LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

Monde médical, juin 1911.

Brouardel. *L'Arsenicisme*. Thèse, Paris, 1897.

Imbert-Grimbert. *Gazette médicale*, 1862.

Lolliot. Thèse, Paris, 1868.

Begbie. *Effets thérapeutiques de l'arsenic*, 1859.

Hahneman. Thèse, Strasbourg, 1863.

Euriquez et Lereboullet. *Société médicale des Hôpitaux*, 1899.

Picot. Thèse, Paris, 1863.

Léri. *Province médicale*, 1911, n° 2.

Terrien. *Annales des maladies vénériennes*, 1907.

H. V. Krudner. *Zeitschrift für Augenheilkunde*, vol. XVI.

Louis Maucione.

Thomas Constantino. *Contribution à l'étude des amblyopies et des amauroses toxiques produites par l'atoxyl.* — *Archivio di ottalmologia*, vol. XVIII, juillet 1910-juin 1911.

Coppez de Bruxelles. *Archives d'ophtalmologie*, 1909.

Sulzer. *De l'action élective sur le nerf optique des différents sels arsenicaux.* — *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*.

Balzer. *Troubles visuels à la suite d'un traitement de la syphilis par l'hectine.* — *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, décembre 1910.

Gaucher. *Presse médicale*, 17 juin 1911.

G. Ballet et Hischmann. *Troubles auditifs consécutifs à l'emploi de l'hectine.* — *Presse médicale*, 20 septembre 1911.

- Heuser K.** *Medizin. Klin.*, 9 avril 1911, n° 15, pp. 567-569.
- Finger (de Vienne).** *Wien Klich. Woch.*, 24 novembre 1910, n° 47, p. 1667.
- Venneman de Louvain.** *Chorio-rétinite syphilitique in Encyclopédie française d'ophtalmologie de Lagrange et Valude.* Paris, 1906, t. VI, p. 231.
- Jansen.** *Medizin Klin.*, 26 mars 1911, n° 13, p. 494.
- Spiethoff.** *Münch med. Woch.*, 30 août 1910, p. 1822.
- Emery.** *Traitement de la syphilis par le Salvarsan.* Paris, 1911.
- Geronne et Gutman.** *Berliner Klin. Woch.*, 13 mars 1911, n° 11, pp. 461-470.
- Finger (de Vienne).** *Berliner Klin. Woch.*, 1^{er} mai 1911, n° 18, pp. 185-190.
- Fischer et Zernick.** *Weitere Beiträge zur Neurotropie und Depotwirkung des Salvarsans. — Berliner Klin. Woch.*, 21 août 1911, p. 1555.
- Haïke et Wechselmann.** *Berliner Klin. Woch.*, n° 16, 1911.
- Becker.** *Münch med. Woch.*, n° 27, 1911.
- Rille.** *Berlin. Klin. Woch.*, n° 50, 1911.
- Magnani et Truffi.** *Gazetta medica italiana*, n° 3, 1911.
- Dufour (de Lausanne).** *Art « Syphilis du nerf optique » in Encyclopédie française d'ophtalmologie de Lagrange et Valude.* Paris, 1908, t. VII, p. 147.
- Grønow.** *Græfe-Sæmisch*, 2^e édit., 1904, p. 790.
- Januskiewicz.** *Centrabl. f. Augenheilk.*, XIX, 1895, p. 358.
- Held.** *Deutsche mediz. Wochensch.*, 1910, n° 52.
- Lumbusch.** *Wien Klin. Wochensch.*, 1910, n° 50.
- Kowalewski.** *Berlin. Klin. Wochensch.*, 1910, n° 47.
- Spitzer.** *Wien Klin. Woch.*, 1910, n° 50.
- Fordyce.** *New-York medical Journal*, 1911, n° 18.
- Favento.** *Münchn medizin Woch.*, 1911, n° 2.
- Schanz.** *Münchn medizin Woch.*, 1911, n° 10, 7 mars, p. 505.

- Janselme et Coutela.** *Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 1911, n° 18.
- Reynod, Delepine, Kerby.** *British medical Journal*, 24 novembre, 1^{er} et 8 décembre 1900.
- Rochon-Duvigneaud et Montbrun.** *Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 1911, n° 18.
- Liebrecht.** *Klin. Monatbl. f. Augenheik*, t. XXIX, mai 1891, p. 181.
- Dufour.** « *Syphilis du nerf optique* » in *Encyclopédie française de Lagrange et Valude*, p. 469.
- Balzer et Morax.** *Société française de Dermatologie et Syphiligraphie*, décembre 1910.
- Benario.** *Münch. med. Woch.*, 1911, p. 1.
- Audry.** *Province médicale*, 4 novembre 1911.
- Audry.** *Ann. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, juillet 1911.
- Wilbrand et Staelin.** *Ueber die Augenerkrankungen in der Frühperiode der Syphilis*. Léopold Woss, Hambourg, 1897.
- Kruchmann.** *Beitrag zur kenntniss der Lues des Augengrundes.*— *Société d'ophtalmologie de Heidelberg*, XXXI, p. 51, 1903.
- Finger.** *Wien Klin. Woch.*, t. XXIII, 24 novembre 1910, n° 47, p. 1667.
- Trantas.** *Société d'Ophtalmologie de Paris*, 4 avril 1911, p. 145.
- Geronne et Gutmann.** *Berliner Klin. Woch.*, 1911, n° 11, 13 mars, pp. 461-470.
- Desneux et Dujardin.** *Munch. medic. Woch.*, 1911, n° 23, 6 juin, t. LVIII, pp. 1245-1247.
- Sauvineau.** *Encyclopédie française d'ophtalmologie*, t. VII.
- Berger.** *Encyclopédie française d'Ophtalmologie*, t. IV, Cl. Vincent. Thèse, Paris, 1910.
- Mauriac.** *Mémoires sur les accidents syphilitiques précoces des centres nerveux*. Paris, 1879.
- Naunyn.** *Gesammte Abhandlungen II Wursbourg*, 1909.
- Mingazzini.** *Monatschrift. f. Psychiatrie und Neurologie*, 1899, t. V.
- Zambaco.** *Des affections nerveuses syphilitiques*, Paris, 1862.

- A. Saenger.** *Zur Kenntniss der Nervenerkrankungen in der Frühperiode der Syphilis.* — *Jarbücher Hamburgischen Staatskran Kenaushalten II*, 1890.
- Serennbrenikowa.** *Jahresbericht f. Ophtalmolog.*, 1894, p. 556.
- Wilbrand et Saenger.** *Die Neurologie des Auges*, t. I, p. 309.
- Cooper.** *Med. Times and Gazet*, 1879, II, p. 65.
- Middleton.** *Glasgow med. Journ.*, 1896.
- Brauer.** *Neurolog. Centralbl.*, 1896, p. 671.
- Cestan.** *La Polynév. syphilitique. Nouv. Iconog. de la Salpêtrière*, 1900, t. XII, p. 153.
- Bonnet et Laurent.** *Annales de Dermatologie*, nos 8 et 9.
- Benario.** *Münch med. Woch.*, 1911, n° 14.
- Jahresversamm lung der Gesellschaft deutscher Nervenärzte in Frankfurt a/M., 2-4 octobre 1911, in Monatschrift f. Psych. und Neurol.*, novembre 1911, p. 428.
- Saenger.** *Réunion des neurologistes allemands, Frankfurt a/M.*, 2-4 octobre 1911.
- Sicard, Bizard, Gutmann.** *Neurotropie du Salvarsan. Neurotropisme d'alarme.* — *Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 7 juillet et 27 octobre 1911.
- Ravaut et Caën.** — *Journal médical français*, 15 octobre 1911.
- Nonne de Hambourg.** *Wert und Bedeutung der moderner Syphillisterapie für die Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems.* — *Réunion des neurologistes allemands, Frankfurt a/M.*, octobre 1911.
- Burnier.** « *Dangers du Salvarsan* » in *Presse médicale*, 21 octobre 1911.
- De Lapersonne et Léri.** *Le Salvarsan et les maladies des yeux.* *Académie de Médecine*, 10 janvier 1911.

